

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

Факультет біотехнології і біотехніки
Кафедра екобіотехнології та біоенергетики

До захисту допущено:

Завідувач кафедри

_____ **Свгеній КУЗЬМІНСЬКИЙ**

(підпис) (ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

« ____ » _____ 2020 р.

Дипломна робота

на здобуття ступеня бакалавра

за освітньо-професійною програмою «Екологічна біотехнологія та біоенергетика»

(назва)

спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія»

(код і назва)

на тему: «Вплив антибіотиків на властивості активного мулу при біологічному очищенні міських стічних вод»

Виконала: студентка IV курсу, групи БЕ-61

(шифр групи)

_____ **Кіка Любов Сергіївна**

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Керівник: професор кафедри екобіотехнології та біоенергетики,

доктор технічних наук, професор Саблій Лариса Андріївна

(посада, науковий ступінь, вчене звання, ПІБ)

(підпис)

Консультант з _____ :

(назва розділу)

(посада, науковий ступінь, вчене звання, ПІБ)

(підпис)

Рецензент: к.б.н., с.н.с. Ключко Віталій Вікторович

(посада, науковий ступінь, вчене звання, ПІБ)

(підпис)

Засвідчую, що у цій дипломній роботі
немає запозичень з праць інших авторів
без відповідних посилань.

Студентка _____

(підпис)

Київ – 2020 року

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського»

Факультет біотехнології і біотехніки
Кафедра екобіотехнології та біоенергетики

Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)

Спеціальність – 162 «Біотехнології та біоінженерія»
(код і назва)

Освітньо-професійна програма «Екологічна біотехнологія та біоенергетика»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Євгеній КУЗЬМІНСЬКИЙ
(підпис) (ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

« ____ » _____ 2020 р.

ЗАВДАННЯ

на дипломну роботу студенту

Кіка Любов Сергіївни

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи «Вплив антибіотиків на властивості активного мулу при біологічному очищенні міських стічних вод» _____,
керівник роботи Саблій Лариса Андріївна, д.т.н., професор _____,
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від « ____ » _____ 2020 р. № _____

2. Термін подання студентом роботи _____

3. Вихідні дані до роботи _____

4. Зміст роботи

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ. ВСТУП. РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ, ВИКЛИКАНОЇ ПОТРАПЛЯННЯМ АНТИБІОТИКІВ У СТІЧНІ ВОДИ, ТА МЕТОДИ ОЧИЩЕННЯ СТІЧНИХ ВОД ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ. 1.1 Джерела потрапляння антибіотиків у біосферу. 1.2 Умови утворення стічних вод фармацевтичного підприємства. 1.3 Виробництво антибіотиків у світі та в Україні. 1.4 Дослідження впливу антибіотиків на процеси біологічного очищення міських стічних вод. 1.5 Методи очищення стічних вод від антибіотиків та ефективність використання запропонованих методів. 1.5.1 Традиційні методи очищення стічних вод від

фармацевтичних речовин та їх метаболітів. 1.5.1.1 Біологічне очищення. 1.5.1.2 Традиційні фізико-хімічні методи очищення. 1.5.1.3 Традиційні хімічні методи. 1.5.2 Вдосконалені методи очищення стічних вод від фармацевтичних речовин. 1.5.2.1 Окиснення реактивом Фентона. 1.5.2.2 Електрохімічне окиснення. 1.5.2.3 Окиснення з використанням процесу WAO. 1.5.2.4 SCWO-процес. Висновки до розділу 1. РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ ВИКОНАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИБІОТИКІВ НА ВЛАСТИВОСТІ АКТИВНОГО МУЛУ. 2.1 Методики досліджень активного мулу. 2.1.1 Визначення різноманітності біоценозу активного мулу за допомогою методу оптичної мікроскопії. 2.1.2 Визначення характеристик активного мулу. 2.1.2.1 Визначення вмісту завислих речовин шляхом спалювання відфільтрованого осаду. 2.1.2.2 Визначення дози активного мулу за об'ємом седиментаційним методом. 2.1.2.3 Методика визначення мулового індексу. 2.2 Методика визначення дегідрогеназної активності мулу. 2.2.1 Методика отримання кристалів формазану. 2.2.2 Побудова калібрувальної прямої. 2.2.3 Методика визначення еталонних значень дегідрогеназної активності активного мулу. 2.3 Методика визначення впливу антибіотиків на властивості активного мулу. 2.3.1 Методика визначення дегідрогеназної активності активного мулу залежно від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом. 2.3.2 Методика визначення впливу антибіотику на дегідрогеназну активність мулу. Висновки до розділу 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. 3.1 Дослідження біоценозу активного мулу аеробного процесу очищення. 3.2 Дослідження характеристик активного мулу. 3.2.1 Визначення вмісту завислих речовин. 3.2.2 Визначення дози активного мулу за об'ємом. 3.2.3 Визначення мулового індексу. 3.3 Визначення дегідрогеназної активності мулу. 3.3.1 Отримання формазану. 3.3.2 Побудова калібрувальної прямої. 3.3.3 Визначення еталонних значень дегідрогеназної активності активного мулу. 3.3.4 Визначення дегідрогеназної активності активного мулу залежно від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом. 3.4 Визначення впливу антибіотику на дегідрогеназну активність мулу. Висновки до розділу 3. РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ. 4.1 Виявлення та аналіз ШНВФ в умовах виконання експериментальної частини науково-дослідної роботи. Заходи з охорони праці. 4.1.1 Повітря робочої зони. 4.1.2 Виробниче освітлення. 4.1.3 Захист від виробничого шуму та вібрацій. 4.1.4 Електробезпека. 4.1.5 Безпека у надзвичайних ситуаціях та безпека проведення експериментальної частини роботи. 4.1.6 Атестація робочих місць. 4.1.7 Висновки за результатами атестації робочих місць. 4.2 Пожежна безпека. Висновки до розділу 4. ВИСНОВКИ. СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.

5. Перелік ілюстративного матеріалу (із зазначенням плакатів, презентацій тощо): три плакати, одна презентація.
6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання _____

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання дипломної роботи	Термін виконання етапів роботи	Примітка
1	Дослідження впливу антибіотику на властивості активного мулу (робота в лабораторії).	05.02.2020-27.02.2020	
2	<ul style="list-style-type: none"> – Аналіз джерел потрапляння антибіотиків у біосферу; – вивчення умов формування стічних вод фармацевтичних підприємств; – розгляд досліджень впливу антибіотиків на процеси біологічного очищення стічних вод; – розгляд методів очищення стічних вод від антибіотиків. 	16.03.2020-12.04.2020	
3	Опис методів та методик виконання експериментальних досліджень (розділ 2).	06.04.2020-19.04.2020	
4	Опис результатів роботи та їх обговорення (розділ 3).	20.04.2020-03.05.2020	
5	Написання рекомендацій, виконання яких забезпечить здорові та безпечні умови праці і пожежну безпеку на стадії виконання експерименту (розділ 4).	04.05.2020-17.05.2020	
6	Оформлення розділів пояснювальної записки	18.05.2020-22.05.2020	

Студент _____
(підпис)

Любов КІКА _____
(ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник _____
(підпис)

Лариса САБЛІЙ _____
(ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка: 110 сторінок, 19 рисунків, 20 таблиць, 106 посилань.

У дипломній роботі на підставі літературних джерел проаналізовано стан проблеми, викликаній надходженням антибіотиків у стічні води. Так, були розглянуті такі аспекти: джерела потрапляння лікарських засобів у міські стоки, умови формування стічних вод фармацевтичного підприємства, виробництво антибіотиків у світі та в Україні, дослідження впливу активних фармацевтичних інгредієнтів на процеси біологічного очищення міських стічних вод та методи очищення стічних вод фармацевтичних підприємств.

У роботі були проведені експериментальні дослідження щодо впливу антибіотиків на властивості активного мулу при біологічному очищенні міських стічних вод. За результатами дослідження було визначено дегідрогеназну активність та оцінено ступінь впливу цефалоспоринової на загальну біологічну активність мулу.

На основі тематики дипломної роботи було наведено основні заходи щодо охорони праці під час роботи в лабораторії.

Таким чином, було визначено вплив цефалоспоринової на властивості активного мулу споруд біологічної очистки та розроблено рекомендації щодо ефективного очищення стічних вод фармацевтичних підприємств.

СТІЧНІ ВОДИ, АКТИВНИЙ МУЛ, ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ,
АНТИБІОТИКИ, ЦЕФАЛОСПОРИНИ, ДЕГІДРОГЕНАЗНА АКТИВНІСТЬ,
ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПІДПРИЄМСТВА, АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ.

ABSTRACT

Explanatory note: 110 pages, 19 figures, 20 tables, 106 references.

In the graduate work the condition of the problem, which caused by the intake of antibiotics in wastewater, is analyzed on the basis of literary sources. Thus, the following aspects were considered: the sources of drugs entering the city effluents, the conditions of the formation of pharmaceutical industry wastewater, the production of antibiotics in the world and in Ukraine, the research of active pharmaceutical ingredients' influence on the biological treatment of city wastewater and the treatment methods of the pharmaceutical industry's wastewater.

In the work the experimental researches about the influence of antibiotics on the activated sludge's properties in the biological treatment of city wastewater were conducted. According to the results of the research, dehydrogenase activity was determined and the degree of cephalosporin's influence on the total biological activity of sludge was evaluated.

Based on the topic of the graduate work, the main points on labor protection for work in the laboratory were given.

Thus, the cephalosporin's influence on the properties of the activated sludge of biological treatment facilities was determined and recommendations for the effective treatment of wastewater from pharmaceutical enterprises were developed.

WASTEWATER, ACTIVATED SLUDGE, DRUGS, ANTIBIOTICS, CEPHALOSPORINS, DEHYDROGENASE ACTIVITY, PHARMACEUTICAL COMPANIES, ANTIBIOTIC RESISTANCE.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	10
ВСТУП.....	11
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ, ВИКЛИКАНОЇ ПОТРАПЛЯННЯМ АНТИБІОТИКІВ У СТІЧНІ ВОДИ, ТА МЕТОДИ ОЧИЩЕННЯ СТІЧНИХ ВОД ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ	14
1.1 Джерела потрапляння антибіотиків у біосферу.....	16
1.2 Умови утворення стічних вод фармацевтичного підприємства	18
1.3 Виробництво антибіотиків у світі та в Україні.....	20
1.4 Дослідження впливу антибіотиків на процеси біологічного очищення міських стічних вод	22
1.5 Методи очищення стічних вод від антибіотиків та ефективність використання запропонованих методів	23
1.5.1 Традиційні методи очищення стічних вод від фармацевтичних речовин та їх метаболітів	24
1.5.1.1 Біологічне очищення	24
1.5.1.2 Традиційні фізико-хімічні методи очищення	25
1.5.1.3 Традиційні хімічні методи	29
1.5.2 Вдосконалені методи очищення стічних вод від фармацевтичних речовин	30
1.5.2.1 Окиснення реактивом Фентона	32
1.5.2.2 Електрохімічне окиснення.....	33
1.5.2.3 Окиснення з використанням процесу WAO.....	35
1.5.2.4 SCWO-процес	36
Висновки до розділу 1	39
РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ ВИКОНАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИБІОТИКІВ НА ВЛАСТИВОСТІ АКТИВНОГО МУЛУ	40
2.1 Методики досліджень активного мулу.....	40
2.1.1 Визначення різноманітності біоценозу активного мулу за допомогою методу оптичної мікроскопії.....	41

2.1.2	Визначення характеристик активного мулу.....	41
2.1.2.1	Визначення вмісту завислих речовин шляхом спалювання відфільтрованого осаду	42
2.1.2.2	Визначення дози активного мулу за об'ємом седиментаційним методом	44
2.1.2.3	Методика визначення мулового індексу	45
2.2	Методика визначення дегідрогеназної активності мулу	46
2.2.1	Методика отримання кристалів формагану.....	47
2.2.2	Побудова калібрувальної прямої.....	48
2.2.3	Методика визначення еталонних значень дегідрогеназної активності активного мулу	49
2.3	Методика визначення впливу антибіотиків на властивості активного мулу	52
2.3.1	Методика визначення дегідрогеназної активності активного мулу залежно від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом	52
2.3.2	Методика визначення впливу антибіотику на дегідрогеназну активність мулу	53
	Висновки до розділу 2	53
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА		
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ		55
3.1	Дослідження біоценозу активного мулу аеробного процесу очищення	55
3.2	Дослідження характеристик активного мулу	63
3.2.1	Визначення вмісту завислих речовин.....	64
3.2.2	Визначення дози активного мулу за об'ємом	66
3.2.3	Визначення мулового індексу	67
3.3	Визначення дегідрогеназної активності мулу	68
3.3.1	Отримання формагану.....	69
3.3.2	Побудова калібрувальної прямої.....	70
3.3.3	Визначення еталонних значень дегідрогеназної активності активного мулу	72
3.3.4	Визначення дегідрогеназної активності активного мулу залежно від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом.....	72
3.4	Визначення впливу антибіотику на дегідрогеназну активність мулу.....	79
	Висновки до розділу 3	80

РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ	81
4.1 Виявлення та аналіз ШНВФ в умовах виконання експериментальної частини науково-дослідної роботи. Заходи з охорони праці.....	82
4.1.1 Повітря робочої зони	82
4.1.2 Виробниче освітлення	86
4.1.3 Захист від виробничого шуму та вібрацій.....	87
4.1.4 Електробезпека.....	88
4.1.5 Безпека у надзвичайних ситуаціях та безпека проведення експериментальної частини роботи	89
4.1.6 Атестація робочих місць	90
4.1.7 Висновки за результатами атестації робочих місць	93
4.2 Пожежна безпека.....	93
Висновки до розділу 4	95
ВИСНОВКИ	97
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	100

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ЦС – цефалоспорини;

7-АЦК – 7-аміноцефалоспоринова кислота;

АМ – активний мул;

БСК – біологічне споживання кисню;

СВ – стічні води;

БСК₅ – біологічне споживання кисню протягом 5 діб;

ФП – фармацевтичні препарати;

ХСК – хімічне споживання кисню;

AOPs – вдосконалені окисні процеси;

ЕАОР – електрохімічні вдосконалені окисні процеси;

WAO – окислення вологим повітрям;

SCWO – надкритичне водне окиснення;

ШНВФ – шкідливі та небезпечні виробничі фактори.

ВСТУП

Актуальність теми. В останні два десятиліття фармацевтичні препарати та їх метаболіти все частіше виявляються в навколишньому середовищі, стаючи різноманітним за хімічною структурою класом нових органічних поллютантів. Усі живі організми, що мешкають в навколишньому середовищі, у тій чи іншій мірі знаходяться під впливом присутніх у ньому препаратів, тому навіть відносно низькі концентрації лікарських речовин можуть мати значний вплив на стан екосистеми.

Наявність фармацевтичних препаратів, таких як антибіотики, в навколишньому середовищі пояснюється тим, що організм тварин неповністю перетворює ці лікарські засоби в ході обміну речовин, і залишки ліків потрапляють у стічні води. До того ж традиційні методи очищення не можуть забезпечити видалення фармацевтичних субстанцій, тому вони можуть накопичуватися в поверхневих, ґрунтових водах і навіть потрапляти у питну воду, провокуючи ряд проблем. Однією з таких проблем є антибіотикорезистентність. Широке використання антибіотиків призвело до розвитку мікроорганізмів, стійких до поширених антибіотиків. Щороку в Європі від бактеріальних інфекцій, що не піддаються лікуванню антибіотиками, помирає близько 25 тисяч чоловік. Причому придбана одними бактеріями стійкість може передаватися іншим бактеріям в результаті так званого горизонтального переносу генів.

До недавнього часу вважалося, що основним джерелом потрапляння фармацевтичних субстанцій (вихідних речовин і метаболітів) в екосистему були продукти життєдіяльності людини, однак з ростом індустріалізації суспільства і розвитком технологій усе більшу роль в забрудненні навколишнього середовища грають фармацевтичні підприємства.

Стоки будь-якого фармацевтичного підприємства комбінують у собі декілька джерел, що містять різні забруднюючі речовини. Дана особливість обмежує можливість застосування стандартних методів і змушує шукати комплексні рішення, що дозволяють ефективно організувати процес

знешкодження. У зв'язку з технічними і економічними труднощами в більшості випадків підприємства застосовують метод «розбавлення» для досягнення допустимих концентрацій, що дозволяє їм відповідати вимогам законодавства, але такий метод жодним чином не вирішує проблему забруднення навколишнього середовища лікарськими препаратами.

Виходячи з вищесказаного, вивчення впливу активних фармацевтичних інгредієнтів (далі – АФІ) на активний мул (далі – АМ) та розробка ефективних методів очищення стічних вод фармацевтичних підприємств є важливою і вкрай актуальною проблемою для суспільства і науки.

Мета роботи. Метою дипломної роботи було вивчення впливу антибіотиків на властивості активного мулу при біологічному очищенні міських стічних вод.

Завдання. Поставленої мети було досягнуто шляхом вирішення наступних завдань:

- дослідити на підставі літературних джерел шляхи потрапляння антибіотиків у стічні води;
- проаналізувати літературні дані щодо методів очищення стічних вод від антибіотиків та встановлення впливу антибіотиків на процеси біологічного очищення міських стічних вод в аеротенках;
- дослідити біоценоз активного мулу аеробного методу очищення та визначити основні характеристики активного мулу;
- визначити дегідрогеназну активність та оцінити ступінь впливу АФІ на загальну біологічну активність мулу.

Об'єкт дослідження. У якості об'єкту дослідження було розглянуто загальну біологічну активність активного мулу при введенні різних концентрацій АФІ.

Предмет дослідження. У якості предмету дослідження було обрано модельний розчин, що містить активний мул та цефалоспориновий антибіотик

«Цефуроксим САНДОЗ» з діапазоном концентрацій останнього в активному мулі 2, 5, 10 та 20 мг/дм³.

Методи дослідження. У ході експерименту було використано оптичну мікроскопію для визначення біоценозу активного мулу, седиментаційний метод та спалювання для дослідження характеристик активного мулу, метод калібрувального графіку та спектрофотометрію для визначення дегідрогеназної активності, синтез кристалів формазану.

Наукова новизна – уперше було встановлено вплив різних концентрацій цефуроксиму на дегідрогеназну активність активного мулу споруд біологічного очищення міських стічних вод.

Практичне значення отриманих результатів – стічні води від фармацевтичних підприємств, що містять концентрацію цефалоспоринового антибіотику 10 мг/дм³, можна використовувати для підвищення загальної біологічної активності мулу.

Апробація результатів експериментальних досліджень. За результатами досліджень опубліковано на таких концеренціях:

1. XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції «Біотехнологія XXI століття»: Кіка Л.С. Вплив антибіотиків на активність активного мулу при біологічному очищенні міських стічних вод / Л.С. Кіка // «Біотехнологія XXI століття»: матеріали XIV Всеукраїнської науковопрактичної конференції (Київ, 20 травня 2020) [Текст] / Міністерство освіти і науки України, КПІ ім. Ігоря Сікорського, Національна академія наук України, Інститут клітинної біології та генетичної інженерії – Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, вид-во «Політехніка», 2020. – 186 с.

2. XXI Міжнародна науково-практична конференція "Екологія. Людина. Суспільство": Кіка Л.С. Визначення активності дегідрогеназ активного мулу залежно від тривалості взаємодії з цефалоспорином / Л.С. Кіка // Матеріали X XI Міжнародної науково-практичної конференції «Екологія. Людина. Суспільство» (21-22 травня 2020 р., м. Київ) / Укладач Д. Е. Бенатов. – К.: НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського», 2020. – 37 с.

РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ, ВИКЛИКАНОЇ ПОТРАПЛЯННЯМ АНТИБІОТИКІВ У СТІЧНІ ВОДИ, ТА МЕТОДИ ОЧИЩЕННЯ СТІЧНИХ ВОД ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Історія антибіотиків розпочалася у лабораторії британського вченого А.Флемінга, де у 1929 році він «звернув на нього (антибіотик, прим. автора) увагу та дав йому назву». Розмова йде про пеніцилін. У одну з непродезінфікованих чашок Петрі, де вчений висівав колонію золотистого стафілококу, потрапила пліснява з сусідньої лабораторії – доволі рідкісний пліснявий грибок *Penicillium notatum*. Флемінг помітив, що пліснява розчинила висіяну культуру, і там, де вона потрапила в чашку, замість жовтої мутної маси *Staphylococcus aureus* виднілись краплі, схожі на росу.

Термін «антибіотик» запропонований в 1942 році американським мікробіологом і біохіміком З. Ваксманом (S.A.Wachsmann).

Антибіотики (грец. *anti* – «проти» і *bios* – «життя») – це продукти життєдіяльності (або їх синтетичні аналоги і гомологи) живих клітин (бактеріальних, грибкових, рослинного і тваринного походження), що вибірково пригнічують функціонування інших клітин.

Ця група включає сотні препаратів різної хімічної структури, що відрізняються спектром і механізмом дії, побічними ефектами і показаннями до застосування. Існують антибіотики з антибактеріальною, протигрибковою та протипухлинною активністю [1-3].

Антибіотики підрозділяються на групи, як правило, за хімічною структурою (бета-лактами, макроліди, аміноглікозиди, тетрацикліни, похідні діоксиамінофенілпропана, антибіотики із групи циклічних поліпептидів) [3].

ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» має на меті запустити виробництво таких антибіотиків: Цефуроксим, Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефепим, Цефазолин, Цефоперазон. Ці антибіотики відносяться до групи бета-лактамів, а саме – цефалоспоринів (далі – ЦС).

Для дослідження було обрано «Цефуроксим САНДОЗ», що належить до групи бета-лактамних антибіотиків (цефалоспорин). За механізмом дії він є інгібітором синтезу клітинної стінки мікроорганізмів [1, 2, 4].

Основними особливостями цефалоспоринів є широкий спектр дії, висока бактерицидність, відносно велика у порівнянні з пеніцилінами резистентність по відношенню до бета-лактамаз – ферментів, що виробляються мікроорганізмами. ЦС розчинні у воді, відносно стійкі до зміни рН і коливань температури [4-6].

На даний час група ЦС нараховує біля 60 препаратів. У медичній практиці застосовують біля 30 переважно напівсинтетичних цефалоспоринових препаратів, які значно перевищують за антимікробною активністю природні ЦС.

З гриба *Cephalosporium acremonium* був виділений антибіотик цефалоспорин С. Його напівсинтетичні похідні отримали назву цефалоспорини (англ. *cephalosporins*). Хімічною основою цих сполук є 7-аміноцефалоспоринова кислота, зображена на рисунку 1.

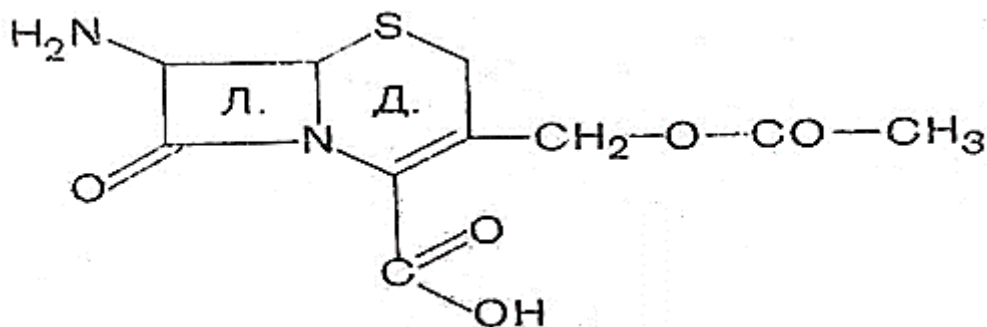


Рис. 1 – Хімічна основа цефалоспоринів – 7-АЦК [7]

За будовою цефалоспорини схожі з пеніцилінами. Так, обидві групи антибіотиків містять бета-лактамне кільце (Л.). Однак є певні суттєві відмінності. Структура пеніцилінів включає тiazолідинове кільце, а цефалоспоринів – дигідротіазинове кільце (Д.) [7].

Наукова робота вчених Пакистану показує те, що різні види бактерій виробляють стійкість до цефалоспоринів саме через наявність у їх структурі бета-

лактамного кільця. Є наукові повідомлення про те, що широке використання цефалоспоринів призвело до зниження ефективності цих антибіотиків [8].

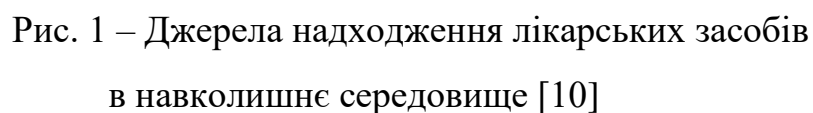
Широкі різноманітність та використання ЦС, наявність бета-лактамного кільця у структурі даних антибіотиків піднімають проблему стійкості штаму збудників інфекції до дії цих антибактеріальних препаратів – так званої антибіотикорезистентності.

Тому необхідним є визначити вплив цефалоспоринової на властивості АМ споруд біологічної очистки та розробити рекомендації щодо ефективного очищення стічних вод фармацевтичних підприємств.

1.1 Джерела потрапляння антибіотиків у біосферу

Живі організми знаходяться під постійним впливом речовин, що містяться в оточуючому їх середовищі. У зв'язку з цим, навіть незначні концентрації лікарських засобів у воді, ґрунті та повітрі можуть чинити негативний вплив на стан екосистеми [9].

На рис. 1. представлена схема основних шляхів надходження фармацевтичних поллютантів у біосферу.



17

1.2 Умови утворення стічних вод фармацевтичного підприємства

На рисунку 2 представлено стандартну технологічну схему виробництва твердих лікарських засобів.

Цикл виробництва складається з декількох послідовних стадій. Концентрації та кількість стоків, що утворюються на кожній стадії, визначаються часткою втрат активного фармацевтичного інгредієнту у процесі виробництва. Основні втрати АФІ відбуваються при митті обладнання на стадіях змішування, екструзії, сушіння і таблетування/капсулювання. Сумарні втрати становлять близько 4,5-5% таблеткової маси, що відповідає концентрації АФІ в стічних водах 1 г/дм^3 безпосередньо з миття обладнання або $0,5 \text{ г/дм}^3$ з усієї виробничої ділянки (з урахуванням інших виробничих потреб).

Загальний обсяг стічної води з усієї виробничої ділянки площею близько 300 м^2 варіюється від 4 до $6 \text{ м}^3/\text{добу}$, у залежності від технологічних процесів миття обладнання [13].

Як видно з представлених даних, концентрації лікарських речовин в стічних водах від однієї виробничої лінії досить значні та перевищують концентрації в стічних водах, що спрямовуються на міські очисні споруди [14]. Основним способом доведення концентрації лікарських речовин до гранично допустимої є їх розведення. Однак, даний спосіб ефективний тільки з точки зору дотримання вимог законодавства, але ніяк не вирішує проблему накопичення лікарських речовин в біосфері, так як міські очисні споруди погано справляються з очищенням навіть розбавлених стоків, особливо тих, що містять в своєму складі антибіотики [14, 15].

У зв'язку з цим особливий інтерес викликає дослідження впливу АФІ на активний мул та розробка методів очищення стічних вод, здатних справлятися з високими концентраціями забруднюючих фармацевтичних речовин.

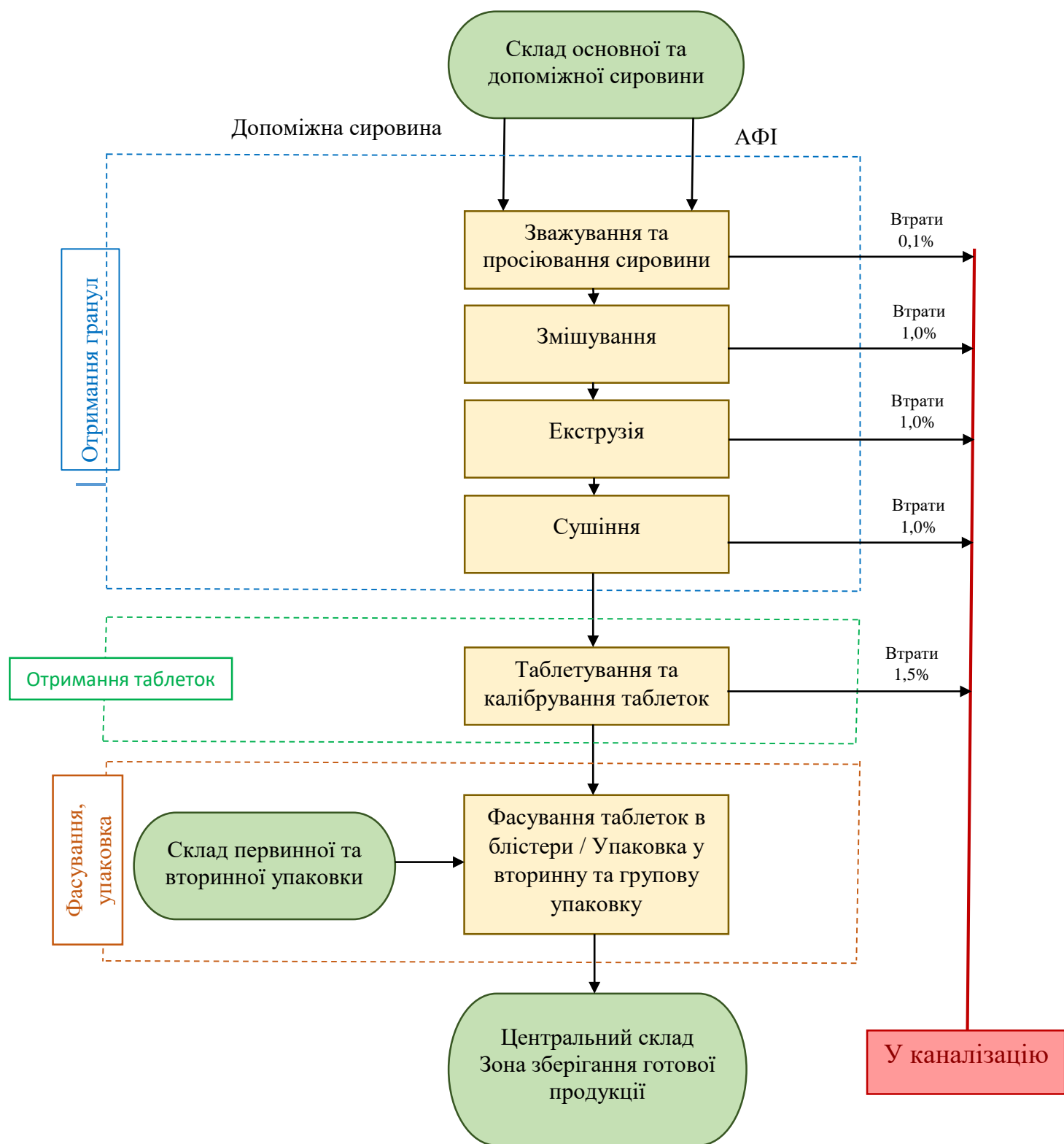


Рис. 2 – Технологічна блок-схема виробництва твердих лікарських засобів
[13]

Отже, велику роль в забрудненні навколишнього середовища грають фармацевтичні підприємства, утворюючи чималу кількість стічних вод у процесі виробництва.

1.3 Виробництво антибіотиків у світі та в Україні

Фармацевтична промисловість є однією з найбільших і найбагатших у світі, оборот світового фармацевтичного ринку становить 850900 мільярдів доларів на рік, і з кожним роком зростає на 3% [16]. Загальна кількість торгових (комерційних) найменувань лікарських засобів у світі вже перевищує 200 тисяч [17], 30 тисяч із яких складають антибіотики (у медицині застосовується близько 150, оскільки решта або токсичні, або швидко руйнуються) [18].

Китай є глобальним джерелом дженериків та АФІ. Фармацевтична промисловість Китаю складається з більш ніж 4000 виробників ліків, які в 2017 році зафіксували виручку в розмірі 127,8 мільярдів доларів. Його національний фармацевтичний ринок є другим за величиною в світі за внутрішніми витратами на охорону здоров'я (попереду тільки США), і, як очікується, до 2022 року збільшиться до 145-175 мільярдів доларів США. На відміну від Сполучених Штатів, які виробляють дорогі сполуки, фармацевтична промисловість Китаю в основному виробляє недорогі дженерики та фармацевтичні інгредієнти [19].

У звіті [20] зазначається, що Китай є найбільшим у світі виробником активних фармацевтичних інгредієнтів. США знаходяться в повній залежності від Китаю в сфері поставок фармацевтичних та медичних препаратів. Зокрема, 97% всіх антибіотиків, споживаних населенням Сполучених Штатів, надходить з КНР. 80% активних фармацевтичних інгредієнтів для виробництва ліків в США – звідти ж. Тобто, США сильно залежать від ліків, які або отримують з Китаю, або включають АФІ, отримані з Китаю.

Не тільки в США, але і в Німеччині, яку за свої досягнення в фармацевтиці називають «аптекою світу», бувають перебої з постачанням тих чи інших

препаратів. Схожі проблеми виникають і в інших високорозвинених країнах – у Франції, Швейцарії тощо.

За даними газети *Süddeutsche Zeitung*, 80 відсотків вихідної фармацевтичної сировини виробляється всього в двох країнах – Китаї та Індії. І якщо де-небудь на фабриці в Китаї або Індії трапляється надзвичайна ситуація, виникає серйозна проблема на світовому ринку ліків [21].

Структура фармацевтичного біотехнологічного ринку України дещо відрізняється від структури світового ринку. Так, найбільший сегмент ринку біотехнологічних препаратів у світі – це антибіотики для лікування захворювань людини і тварин, а також для кормових добавок і преміксів, в Україні найбільшими сегментами ринку є препарати-пробіотики, вакцини та сироватки.

Біотехнологічне виробництво антибіотиків немедичного призначення реалізується на таких українських підприємствах, як Новоград-Волинський завод кормових добавок, ЗАТ «Запоріжбіосинтез», Запорізький дослідний біохімічний завод концерну «Укрмедпром». Очевидно, вказані підприємства мають потенціал для виробництва субстанцій антибіотиків медичного призначення, які можуть бути сировиною для вітчизняних фармацевтичних компаній, що закуповують нині відповідні субстанції закордонного виробництва [22, 23].

Як бачимо, найбільшим на світовому ринку виробником та джерелом фармацевтичних препаратів є КНР. В Україні є підприємства, що можуть налагодити процес виробництва антибіотиків без закупівлі АФІ з інших країн.

1.4 Дослідження впливу антибіотиків на процеси біологічного очищення міських стічних вод

Основною причиною потрапляння лікарських препаратів у водойми є їх надходження разом з очищеними і неочищеними стічними водами [24-26].

Фармацевтичні препарати, що регулярно потрапляють і накопичуються в воді, впливають на екологію річок і озер. Так, наприклад, антибіотики, що потрапили у природну водойму, постійно співіснуючи в ній з патогенними мікроорганізмами, роблять їх несприйнятливими до препаратів [27].

Дослідження водних об'єктів країн Східної Європи [28], куди тривалий час прямували стічні води, що містять певну кількість антибіотиків, показали генетичні зміни у деяких видів річкових організмів.

Який же вплив мають антибіотики на мікроорганізми активного мулу? Незважаючи на те, що проблема очищення води від антибіотиків набирає обертів, проблема впливу АФІ на біоценоз активного мулу аеробного процесу очищення стічних вод в аеротенках вивчена мало.

У роботі [29] було оцінено вплив антибіотиків, а саме доксицикліну, гентаміцину, пеніциліну, нітрофурантоїну та рифампіцину, на очищення стічних вод. Концентрації 100-300 мкг/дм³ антибіотиків незначно впливали на деструкцію органічних речовин, не впливаючи на концентрації сполук азоту чи фосфору. Однак спостерігалось значне збільшення кількості стійких до антибіотиків бактерій. Найбільша кількість бактерій стали стійкими до нітрофурантоїну та пеніциліну. Після закінчення процесу з активного мулу виділили кілька резистентних штамів. Два з них виявили активність карбапенамази – ферменту, безпосередньо пов'язаного з резистентністю до β-лактамних антибіотиків.

У дослідженні [30] тетрациклінові та сульфаніламідні антибіотики у очищених стоках були виявлені у концентраціях 652,6 та 261,1 нг/дм³, відповідно. Очисні споруди розглядаються як потенційні резервуари, що сприяють еволюції та поширенню стійкості до антибіотиків.

Як бачимо, проблема впливу антибіотиків на процеси біологічного очищення міських стічних вод мало вивчена, більш поширеним є питання виникнення та поширення антибіотикорезистентності.

1.5 Методи очищення стічних вод від антибіотиків та ефективність використання запропонованих методів

Останнім часом спостерігається збільшення масштабів забруднення природних вод фармацевтичними препаратами (далі – ФП), основною причиною є їх неефективне видалення на очисних спорудах. У рамках Євросоюзу розроблена програма, відповідно до якої будуть проведені дослідження процесів міграції ФП з поверхневих джерел в підземні, передбачено розробку покращених схем водоочистки з ефективним видаленням ФП. У результаті наявність ФП в питній воді повинна бути виключена повністю [31].

Незалежно від структури АФІ процес їх деструкції буде залежати від фізико-хімічних характеристик речовин і основних (базових) механізмів розкладання. При цьому широкий спектр лікарських засобів, що випускаються, істотно ускладнює пошук універсального способу їх видалення зі стоків.

Для очищення стічних вод від фармацевтичних препаратів можливе використання різних методів [9, 32]. У більшості випадків їх можна умовно розділити на дві групи:

- традиційні методи: біологічна очистка, хімічні методи очищення, засновані на використанні одного окисника, фізико-хімічні методи очищення, засновані на використанні одного виду впливу;
- вдосконалені методи – методи очищення, засновані на сукупній дії декількох речовин або факторів: поєднання ультразвуку і/або УФ-випромінювання з пероксидом водню й озоном, поєднання O_3/H_2O_2 , H_2O_2 + каталізатор, електрохімічні процеси, каталітичне/фотокаталітичне озонування, гетерогенні фотокаталітичні процеси, а також різні комбінації цих методів.

При цьому фармацевтична речовина або вилучається із розчину (процеси на основі фізичного перенесення), або руйнується на фрагменти (частково або повністю мінералізується).

1.5.1 Традиційні методи очищення стічних вод від фармацевтичних речовин та їх метаболітів

До традиційних методів належать біологічна очистка, хімічні методи очищення, засновані на використанні одного окисника, фізико-хімічні методи очищення, засновані на використанні одного виду впливу.

1.5.1.1 Біологічне очищення

Методи очищення даної групи засновані на використанні живих організмів. Для здійснення процесу зазвичай використовуються бактерії різних видів, але також це можуть бути нижчі гриби і водорості, найпростіші і навіть деякі багатоклітинні, такі як червоні черви і мотиль. Однією з особливостей біологічного методу очищення є можливість підбору певних живих організмів для оптимального очищення стічних вод заданого хімічного складу. Так, нітрофікуючі бактерії, такі як *Nitrobacter* і *Nitrosomonas*, здатні окиснювати азотовмісні сполуки в процесі харчування, а фосфат акумулюючі організми застосовуються для очищення води від фосфору.

Скупчення мікроорганізмів, що використовується при біологічному очищенні, називається активним мулом. Він являє собою темно-коричневу або чорну рідку масу з землистим запахом, яка при відстоюванні утворює пластівці, що осідають. Завдяки цьому активний мул може бути порівняно легко відділений від води після завершення процесу очищення. Самі мікроорганізми, як правило, знаходяться в активному мулі не поодинокі, а в складі колоній, званих зооглеєю. Залежно від складу води, що очищається і умов проведення процесу очищення зооглею можуть мати різну форму: кулясту, деревоподібну і т.д.

У загальному випадку усі використовувані в біоочистці мікроорганізми можна розділити на дві великі групи, що визначають характер проведення процесу: аеробні і анаеробні. Аеробні організми споживають кисень в процесі харчування, необхідний їм для окиснення речовин. У свою чергу анаероби не потребують кисню. Для процесу очищення використання мікроорганізмів того чи іншого типу визначає характер проведення процесу і необхідне для його здійснення обладнання [33].

Біологічне очищення може проводитися в наступних умовах:

- біологічні ставки;
- поля фільтрації;
- біофільтри;
- аеротенки (окситенки);
- метантенки.

Біологічні очисні споруди в більшості випадків малоефективні при видаленні фармацевтичних речовин та їх метаболітів, це пояснюється високою стійкістю досліджуваних сполук до процесів біорозкладу [34, 35].

Крім цього, деякі АФІ, особливо антибіотики, є токсичними для бактеріальної складової активного мулу [36].

Інші сполуки, наприклад, тетрациклін [37], здатні адсорбуватися на твердій фазі активного мулу в незмінному вигляді, що знижує загальну ефективність роботи очисних споруд.

Відповідно, беручи до уваги високі концентрації забруднюючих речовин в стічних водах фармацевтичних підприємств, використання процесів біорозкладу можливе тільки на стадії доочищення після обов'язкової стадії інактивації політантив.

1.5.1.2 Традиційні фізико-хімічні методи очищення

Методи очищення води даної групи поєднують в собі хімічний і фізичний вплив на забруднювачі води. Вони досить різноманітні і застосовуються для

видалення різних речовин. У їх числі розчинені гази, тонкодисперсні рідкі або тверді частинки, іони важких металів, а також різні речовини в розчиненому стані. Фізико-хімічні методи можуть застосовуватися як на стадії попереднього очищення, так і на пізніх етапах для глибокого очищення.

До традиційних фізико-хімічних методи очищення відноситься флотація, коагуляція, мембранні методи очищення, сорбція і УФ-обробка.

Флотація і коагуляція

Флотація являє собою процес відділення гідрофобних частинок при пропущенні через воду великого числа бульбашок газу (зазвичай повітря). Частинки забруднювача закріплюються на поверхні розділу фаз бульбашок і разом з ними піднімаються на поверхню, де утворюють шар піни, який може бути легко видалений. Якщо частинка, що видаляється, виявляється більшою за розміри бульбашки, то разом вони (частинка + бульбашки) утворюють так званий флотокомплекс. Нерідко флотацію комбінують з використанням хімічних реагентів, наприклад, що сорбуються на частинках забруднювача, чим досягається зниження його змочуваності, або є коагулянтами, що проводять до укрупнення частинок, що видаляються. Флотацію переважно використовують для очищення води від різних нафтопродуктів і масел, але також можуть віддалятися тверді домішки, відділення яких іншими способами неефективно.

Існують різні варіанти здійснення процесу флотації, через що виділяють наступні її типи: пінна, напірна, механічна, пневматична, електрична, хімічна і т.д.

Флотація і коагуляція не здатні ефективно видаляти фармацевтичні речовини з води. Ймовірною причиною цього є низька гідрофобність низькомолекулярних лікарських препаратів, а також низький ступінь адсорбції на пластівцях, що утворилися [38, 39].

Дані процеси можуть бути застосовані тільки на стадії попереднього очищення для видалення інших можливих забруднювачів [40, 41].

Мембранні методи

Існують наступні мембранні методи:

- мікрофільтрація – процес поділу колоїдних розчинів і суспензій під дією тиску;
- ультрафільтрація – розділення рідких сумішей під дією тиску;
- зворотний осмос – розділення рідких розчинів шляхом проникнення через напівпроникну мембрану розчинника під дією прикладеного до розчину тиску, що перевищує його осмотичний тиск;
- діаліз – поділ в результаті відмінності швидкостей дифузії речовин через мембрану, що проходить при наявності градієнта концентрації;
- електродіаліз – процес проходження йонів розчиненої речовини через мембрану під дією електричного поля [33].

Методом видалення лікарських засобів є очищення води за допомогою мембранних процесів (мікро- та ультрафільтрації) [42]. Варто відзначити, що в цих процесах розмір пір мембрани в 100 або 1000 разів більше, ніж молекули АФІ, відповідно вони можуть проникати через мембрану, роблячи даний метод неефективним [43]. Останнім часом велика увага приділяється процесам нанофільтрації і зворотного осмосу [44]. Хоча нанофільтрація і зворотний осмос описуються як потенційно ефективні способи для видалення лікарських засобів із стічних вод, знешкодження концентрату, який містить АФІ, є великою проблемою [44].

Сорбційне очищення

Сорбційні методи засновані на вибіркового поглинанні забруднюючих речовин в поверхневому шарі сорбенту (адсорбція) або в його об'ємі (абсорбція). Зокрема для очищення води використовується процес адсорбції, який може носити фізичний і хімічний характер. Відмінність полягає в способі утримання забруднювача, що адсорбується: за допомогою сил молекулярного взаємодії (фізична адсорбція) або завдяки утворенню хімічних зв'язків (хімічна адсорбція або хемосорбція). Методи даної групи здатні досягти більшої ефективності та прибирати з води навіть малі концентрації забруднювачів при великих її витратах, що робить їх кращими в якості методів доочищення на завершальних стадіях процесу водоочищення і водопідготовки. Сорбційними методами можуть

віддалятися різні гербіциди і пестициди, феноли, поверхнево активні речовини і т.д.

Як адсорбенти використовуються такі речовини, як активоване вугілля, силікагелі, алюмогелі та цеоліти. Їх структура робиться пористою, що значно збільшує питому площу адсорбенту, що припадає на одиницю його об'єму, через що досягається велика ефективність процесу. Сам процес адсорбційного очищення може бути здійснений шляхом змішування води, що очищається, і адсорбенту, або ж шляхом фільтрації води через шар адсорбенту. Залежно від сорбуючого матеріалу і забруднювача, що видаляється, процес може бути регенеративним (адсорбент після регенерації використовується знову) або деструктивним, коли адсорбент підлягає утилізації через неможливість його регенерації.

Великий обсяг наукових робіт присвячено використанню різних сорбентів для видалення активних фармацевтичних інгредієнтів із стічних вод.

У роботі [45] показана висока ефективність адсорбентів на основі магнітних смол Q80 і Q100 в процесі видалення тетрацикліну з модельних розчинів.

Дослідження Liu і ін. [46] показали можливість використання природного мінералу палигорскіту для ефективної сорбції тетрацикліну зі стічних вод.

В іншому джерелі [47] розглянуто процес сорбції ампіциліну з модельних і реальних стоків на природному і органо-модифікованому бентоніті. Модифікація природного бентоніту дозволила збільшити ефективність сорбції з 60 до 90% (реальні стічні води). Був зроблений висновок про доцільність використання органо-модифікованого бентоніту в якості сорбенту для очищення стічних вод від антибіотиків.

У дослідженнях деяких вчених розглянута можливість застосування активованого вугілля в якості сорбенту для очищення стічних вод від різних фармацевтичних речовин та їх похідних [48, 49]. Активоване вугілля, отримане з різної сировини, показало свою високу сорбційну ефективність. Однак в більшості робіт зазначалося, що спільною проблемою використання активованого

вугілля в якості сорбенту є складність його відділення від води, що очищається [48]. Запропоновано декілька шляхів сепарації, такі як седиментація, яка вимагає додаткових осаджуючих агентів, або мембранна фільтрація, яка вимагає додаткових витрат енергії [48]. Крім того, вартість активованого вугілля, навіть отриманого з органічних відходів, досить висока [49].

У зв'язку з цим певний інтерес викликає використання сорбентів для концентрування забруднюючих речовин перед ефективними методами очищення, такими як надкритичне водне окиснення або високотемпературне спалювання [50]. Варто відзначити, що в даному випадку, у якості сорбентів повинні бути застосовані максимально дешеві речовини природного походження [51], так як зазначені вище методи, припускають безповоротне руйнування сорбентів в процесі очищення.

1.5.1.3 Традиційні хімічні методи

Найбільша група методів очищення стічних вод заснована на мінералізації органічних полютантів під дією реагента-окисника. При повній мінералізації органічна речовина проходить ряд проміжних стадій, у залежності від вихідної будови, з утворенням у кінці оксидів вуглецю, водню, азоту, сірки та інших елементів, що містилися у вихідній сполуці.

Більшість традиційних окиснювальних методів (методи з використанням одного окисника) неефективні для обробки стічних вод, що містять біонерозкладні та важкоокисні органічні забруднюючі речовини, до складу яких входить більшість фармацевтичних препаратів [34, 52].

Одним з небагатьох традиційних окиснювальних методів, що знайшли застосування в сфері очищення стоків фармацевтичних підприємств є окиснення стічних вод киснем повітря.

Даний процес полягає в термічній обробці певного об'єму стічних вод з випаровуванням води і повною мінералізацією всіх органічних полютантів. Даний процес економічно вигідний тільки при високому вмісті розчинених органічних

речовин (більш 10% мас) [53]. Тобто перед спалюванням стічні води повинні пройти додаткову обробку з метою концентрування домішок (сорбція або мембранне розділення). Для досягнення високої ефективності деструкції небезпечних і токсичних органічних відходів спалювання повинно проводитися при дуже високій температурі в діапазоні 900-1100 °С. При цьому енергія, необхідна для проведення процесу, вагома. Кількість сторонньої енергії, що підводиться, може бути знижено, але для цього необхідно проводити концентрування розчинів з доведенням концентрації органічних речовин до 25-30% мас.

Ще одним істотним недоліком даного процесу є великий об'єм газів, що утворюється при спалюванні. Дані гази будуть містити шкідливі компоненти, такі як оксиди азоту, сірки, тверді включення. На ринку широко представлено різноманітне обладнання для видалення таких домішок з газів перед викидом в атмосферу. Однак вартість цього обладнання часто перевищує вартість обладнання для спалювання рідких відходів [53].

Як бачимо, більшість традиційних методів очищення стічних вод можуть бути використані після обов'язкової стадії інактивації поллютантів, а традиційні окисні (хімічні) методи можуть бути використані для очищення стоків фармацевтичних підприємств, проте вартість обладнання для видалення домішок з газів дуже висока.

1.5.2 Вдосконалені методи очищення стічних вод від фармацевтичних речовин

У зв'язку з низькою ефективністю класичних методів в процесах інактивації АФІ усе більше досліджень присвячується застосування вдосконалених окисних процесів (Advanced oxidation processes (далі – AOPs)) для очищення стічних вод, що містять фармацевтичні поллютанти [34, 35].

Вдосконалені окисні процеси – процеси, в основі яких лежать реакції окисної деструкції, ініційовані спільною дією кількох речовин або факторів.

До них відноситься поєднання ультразвуку і/або УФ-випромінювання з пероксидом водню й озonom, поєднання O_3/H_2O_2 , H_2O_2 + каталізатор, електрохімічні процеси, каталітичне/фотокаталітичне озонування, гетерогенні фотокаталітичні процеси, а також різні комбінації цих методів [54], класифікацію яких зображено на рисунку 3.

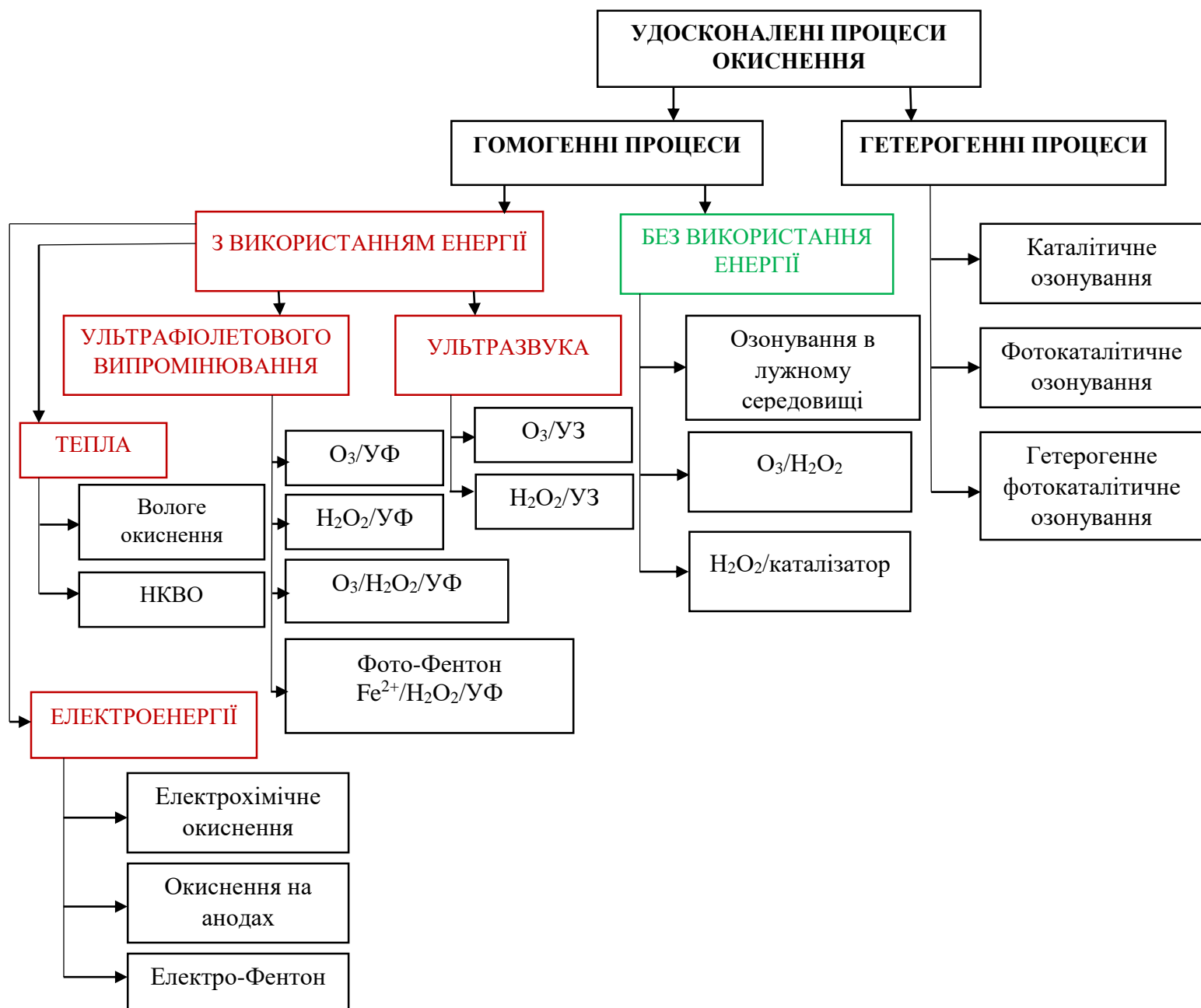


Рис. 3 – Класифікація AOPs

1.5.2.1 Окиснення реактивом Фентона

Реактив Фентона, що складається з H_2O_2 і солей Fe(II) , один з найефективніших вдосконалених окисних реагентів, які використовуються для деструкції стійких органічних сполук. Йон заліза (II) окиснюється пероксидом водню до йона заліза (III), формуючи гідроксильний радикал і гідроксид-йон. Потім залізо (III) відновлюється іншою молекулою пероксиду водню до заліза (II), утворюючи при цьому гідропероксильний радикал і протон водню. Сумарним ефектом є диспропорціювання пероксиду водню, в результаті якого утворюються два різних окисних радикала ($\cdot\text{H} + \cdot\text{OH}$) [55].

Хоча гідроксильні радикали ефективно генеруються в системі пероксид водню – солі заліза, сам процес Фентона є досить повільним, особливо в порівнянні з іншими AOPs [56]. Лімітуючою стадією, що визначає загальну швидкість перебігу процесу, у разі реакції Фентона є відновлення заліза (III) до заліза (II) під дією пероксиду водню. Певний обсяг досліджень присвячений використанню різних речовин, таких як дигідроксибензол [57], катехол [58] та інших ароматичних сполук [59] для інтенсифікації процесу. Дані речовини здатні швидко відновлювати залізо (III) і тим самим знижувати негативний ефект від його накопичення в реакційному середовищі на швидкість хімічних взаємодій.

Однак необхідно відзначити, що зазначені вище ароматичні сполуки ефективні тільки при низьких концентраціях пероксиду водню, тобто при обробці стічних вод з низьким вмістом органічних поллютантів. При високих концентраціях H_2O_2 інтенсифікуються процеси розкладання ароматичних речовин під дією пероксиду водню, що протікають з утворенням проміжних сполук, таких як, наприклад, щавлева кислота. Дані проміжні сполуки в свою чергу пов'язують іони заліза (III) в комплексні молекули і виводять їх зі сфери реакції, тим самим істотно знижуючи ефективність окисної деструкції [57].

Незважаючи на зазначені вище обмеження, реагент Фентона широко використовується для деградації малих кількостей біонерозкладних хімічних сполук після процесів біологічної очистки [57].

Реактив Фентона можна використовувати для видалення мікрозабруднень, викликаних залишковим вмістом фармацевтичних препаратів в поверхневих водах.

У роботі [58] показано ефективність реагенту Фентона в процесі деструкції шести різних антибіотиків. Було встановлено оптимальне співвідношення реагентів в окиснювальному середовищі, рівне $[H_2O_2]/[Fe(II)] = 1,5/1$.

Досить ефективною виявилася обробка реактивом Фентона водного розчину, що містить амоксицилін, ампіцилін і клоксацилін. Повна деградація антибіотиків відбулася на другій хвилині процесу при молярному співвідношенні ХСК/ H_2O_2 / $Fe(II)$, що дорівнює 1/3/0,30 і рН реакційного середовища рівному 3 [59].

1.5.2.2 Електрохімічне окиснення

Електрохімічні вдосконалені окисні процеси (далі – ЕАОР), такі як окиснення на аноді, електро-Фентон і фотоелектро-Фентон можуть також бути використані в процесах окисної деструкції фармацевтичних політантів при очищенні стічних вод різного походження [60]. Органічні забруднюючі речовини окиснюються або за допомогою фізично сорбованих гідроксильних радикалів, що утворюються на активному аноді з високою величиною перенапруги по кисню (SnO_2 , PbO_2 алмазні електроди леговані бромом) при розкладанні води, або за допомогою супероксидних радикалів, що утворюються при реакції гідроксильних радикалів з активним анодом (Pt , RuO_2 і IrO_2) [61].

Варіантом описаних вище методів є процес з електрогенеруючим пероксидом водню (двухелектронне відновлення кисню на вуглецевмісному електроді) [62].

У разі процесу електро-Фентона в сферу реакції додатково вводяться йони двовалентного заліза для отримання реактиву Фентона з електрогенеруючим пероксидом водню [63].

У разі фотоелектро-Фентона сфера реакції опромінюється УФ з метою інтенсифікації процесу за рахунок фотолізу $\text{Fe}(\text{OH})_2$ [64] і фотодекомпозиції комплексів, утворених молекулами тривалентного заліза і органічних речовин [63].

Ефективність одиничної електричної комірки в процесах ЕАОР визначається окисною здатністю ділянок анода з сорбованими гідроксильними радикалами і здатністю катода до генерації пероксиду водню, тобто прямо залежить від правильного вибору матеріалу електродів [65].

У науковій літературі [60, 62, 65] досить широко представлено відомості про використання різних електрохімічних методів для окисної деструкції активних фармацевтичних субстанцій.

У дослідженнях представлені дані по ефективності електро-Фентон процесу для деструкції антибіотиків сульфометаксазолу (початкова концентрація АФІ в розчинах $0,028 \text{ ммоль/дм}^3$) [66] і сульфохлорпірадину (початкова концентрація АФІ в розчинах $0,021 \text{ ммоль/дм}^3$) [67]. Встановлено, що в електроокисній системі, що складається з алмазного анода, легovanого бромом, і вуглецевмісного катода, ефективність деструкції зазначених вище сполук склала понад 90%. При цьому зазначено, що при низьких струмах окиснення більш активно йде на аноді (процес анодного окиснення), а при високих струмах реакція зміщується безпосередньо в розчин за рахунок електрогенеруючого пероксиду водню (процес електро-Фентон).

У роботі [68] досліджувався процес анодного окиснення тетрацикліну в реакторі з алмазним анодом, легovanим бромом, в циркуляційному режимі. Було встановлено, що при початковій концентрації тетрацикліну в розчині, що дорівнює 150 мг/дм^3 , і тривалості обробки 4 години, ефективність деструкції досягала 99% (ефективність деструкції визначалася щодо зниження ХСК розчину).

У роботі [69] показано ефективність анодного окиснення в електричній системі на основі Pb/PbO_2 анода щодо тетрацикліну. Математичне моделювання, проведене за результатами дослідів, дозволило визначити оптимальні умови

ведення процесу для початкової концентрації антибіотика в розчині 100 мг/дм³: температура – 26 °С, щільність струму – 25 мА/см², швидкість обертання мішалки – 720 об/хв. При цих умовах зниження вмісту загального органічного вуглецю склало 86,7%.

1.5.2.3 Окиснення з використанням процесу WAO

Окиснення з використанням вологого повітря у процесі WAO (WAO – wet air oxidation) представляє собою форму гідротермальної обробки. Це окиснення розчинених або завислих компонентів у воді з використанням кисневмісного газу (зазвичай повітря) у якості окисника. Реакція окиснення відбувається у воді при температурі вище нормальної температури кипіння води (100 °С), але нижче критичної точки (374 °С). Система повинна підтримуватися під тиском (0,5–20 МПа), щоб уникнути швидкого випаровування води.

Це один з удосконалених окиснювальних процесів, які використовуються в промисловості для очищення стоків, що містять органічні забруднюючі речовини. Даний метод можна застосовувати для висококонцентрованих стоків з вмістом органічних речовин 1-20% мас. Окиснення з використанням вологого повітря у WAO-процесі було запропоновано як метод очищення стічних вод, промислових відходів і опадів [70]. WAO-процес більш вигідний, ніж методи спалювання, закачування стічних вод в глибокі свердловини та захоронення відходів у океанах, тому що органічні речовини можуть бути повністю перетворені в інертні матеріали, і процес відбувається в закритій системі, яка не виробляє побічних небезпечних продуктів. Капітальні витрати часто вищі, ніж при спалюванні, однак експлуатаційні витрати нижчі. При застосуванні WAO-процесу в ряді випадків можливо рекуперувати енергію і використовувати неорганічні речовини, що утворюються [71].

WAO-процес здійснюється в діапазоні температур від 150 °С до 350 °С і в діапазоні тисків 2-20 МПа. Для проходження реакцій в рідкій фазі робочий тиск підтримується значно вище тиску насичення, відповідного робочій температурі.

Час перебування може варіюватися від 15 до 120 хвилин, і ефективність (ступінь зниження ХСК) зазвичай становить приблизно 75-90%.

Більшу частину залишкової органіки в розчині після проведення процесу становлять леткі органічні кислоти. Утворення летких кислот, особливо оцтової кислоти, є обмеженням для застосування WAO-процесу. Крім того, неповне окиснення може призводити до забарвлення стічних вод і збільшення їх токсичності [72].

Успішне застосування для очищення стічних вод, що містять фармацевтичні препарати, знайшла комбінація WAO-процесу з біологічними процесами [73]. Так, наприклад, в дослідженні [74] при застосуванні WAO-процесу (413 К, 1,01 МПа і концентрації каталізатора (Fe^{2+}) 14,3 ммоль/дм³ і послідовного аеробного біологічного процесу (10 г завислих речовин, 30 °С) ефективність видалення фенольних сполук перевищила 97%. Така ефективність очищення порівнянна з показниками інших вдосконалених окисних процесів в комбінації з біологічним очищенням.

1.5.2.4 SCWO-процес

У даний час технологія SCWO (SCWO – Supercritical water oxidation; далі – НКВО – надкритичне водне окиснення) є найбільш прогресивною та широко впроваджується в промислово-розвинених країнах для очищення стічних вод і утилізації промислових відходів та замінює інші відомі досі методи.

Параметри надкритичної води (далі – НКВ) наступні: $t_{\text{кр}} = 374,15$ °С; $P_{\text{кр}} = 22,13$ бар. При цих параметрах вода переходить у флюїдний стан, і стає ні рідиною, ні газом, але універсальним розчинником для органічних речовин – навіть для тих, які в нормальних умовах практично нерозчинні в воді. При переході водного стоку в надкритичний стан, у присутності окиснювача відбувається перетворення органічних сполук в CO_2 і чисту воду. Неорганічні сполуки в НКВ практично не розчиняються і випадають в осад у вигляді солей. При достатньому вмісті у вихідній реакційній суміші органічних речовин

(10-25%) процес НКВО протікає з виділенням тепла 10-20 МДж/кг, якого вистачає не тільки для самозабезпечення установки енергією, але і для віддачі енергії зовнішнім споживачам.

Рівняння окиснення вуглеводнів має вид: $C_nH_m + O_2 \rightarrow H_2O + CO_2 \uparrow$.

При використанні НКВО-процесу швидкість реакції окиснення при надкритичних параметрах водного середовища порівнянна зі швидкістю реакції горіння палива на повітрі з температурою у фронті горіння ~ 2500 °С. Тривалість перебування в реакторі – менше 1 хвилини. У якості окиснювача може бути використаний кисень повітря, як, втім, і будь-які інші окиснювачі.

Таким чином, метод НКВО практично абсолютно універсальний, забезпечуючи повне одностадійне і дуже швидке окиснення будь-яких органічних речовин з утворенням нешкідливих продуктів. Відбувається повне перетворення вихідних органічних продуктів у вуглекислий газ і воду, амонійні і нітратні групи розкладаються з виділенням газоподібного N_2 , галогени, фосфор і сірка з органічних речовин утворюють кислотні залишки, метали переходять в неорганічні солі або оксиди.

Серед альтернативних методів очищення стічних вод, до яких відносять вдосконалені окиснювальні процеси, надкритичне окиснення є багатообіцяючою технологією для детоксикації широкого спектру органічних речовин.

Надкритична вода володіє унікальними властивостями, оскільки вона залишається в рідкому стані і діє як розчинник, реагент і каталізатор. Через дуже швидку окисну реакцію надкритичне окиснення може бути ефективним способом для руйнування органічних сполук. Вода є найбільш важливим розчинником в природі і має визначальне значення в реакційному середовищі в надкритичному стані. Критична температура і тиск води складають 647 К і 22,1 МПа (~ 218 атм.) [75].

Відмітна особливість надкритичного окиснення води – це його низький екологічний вплив. Швидка реакція окиснення відбувається в воді вище її критичної точки, після окиснення утворюється чиста вода, чисті тверді речовини (оксиди металів, солей) і чисті гази (CO_2 , N_2), що не представляють небезпеку для

навколишнього середовища. NO_x і SO_x , типові небажані побічні продукти процесу згоряння, не утворюються, тому що температура ведення процесу недостатня для даного шляху окиснення. Тому відповідно до принципів сталого розвитку дана технологія класифікована як «зелена хімія» [76].

Даний процес характеризується високою ефективністю і швидкістю протікання реакцій.

Однак НКВО-процес має деякі недоліки, які є перешкодою для промислового застосування процесу [77]. Як і процес вологого окиснення, даний метод вимагає певних рішень щодо концентрування стічних вод перед обробкою. Однак на відміну від вологого окиснення, НКВО характеризується високою ефективністю і не вимагає додаткового очищення води на виході [78].

Інші недоліки визначаються особливостями проведення процесу при надкритичних умовах. Підвищена корозійна активність води [79] в цих умовах вимагає ретельного підбору матеріалів виконання обладнання, а можливість покриття обладнання слабо розчинними в надкритичній воді неорганічними сполуками вимагає додаткових витрат на чистку і обслуговування апаратів.

Останній недолік може бути знівельовано тим, що виробництво лікарських препаратів ведеться в періодичному режимі, що дозволить організувати процес очищення стоків також в періодичному режимі.

Так, у дослідженні [80] повідомляється про ефективне очищення стічних вод лікарні, що містить амоксицилін і ципрофлаксамин в кількості 1800 мкг/дм^3 і 800 мкг/дм^3 відповідно. У даному дослідженні доведена ефективність НКВО для зниження і повного видалення лікарських препаратів в залежності від умов процесу (температура, тиск), а також продемонстровано зниження токсикологічного ефекту за допомогою тесту інгібування поглинання кисню активним мулом.

Висновки до розділу 1

1. Було визначено, що основним джерелом забруднення біосфери фармацевтичними речовинами є побутові та промислові стічні води.

2. При виробництві твердих лікарських засобів сумарні втрати становлять близько 4,5-5%, що відповідає концентрації АФІ в стічних водах 1 г/дм³ таблеткової маси безпосередньо з миття обладнання або 0,5 г/дм³ з усієї виробничої ділянки (з урахуванням інших виробничих потреб).

3. Глобальним джерелом дженериків та АФІ є Китай. В Україні є декілька підприємств, що потенційно можуть виробляти сировину для вітчизняних фармацевтичних підприємств.

4. Широке використання антибіотиків обумовлює необхідність вивчення впливу активних фармацевтичних інгредієнтів на АМ та дослідження різних методів очищення стічних вод фармацевтичних підприємств.

5. Ефективність класичних методів в процесах інактивації АФІ низька, тому усе більше увагу дослідників привертають саме вдосконалені окисні процеси для очищення стічних вод, що містять фармацевтичні полютанти. Ефективне очищення стічних вод, що містять антибіотики, можливе при використанні електрохімічного окиснення – ефективність деструкції досягала 99%.

РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ ВИКОНАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИБІОТИКІВ НА ВЛАСТИВОСТІ АКТИВНОГО МУЛУ

Для вивчення впливу антибіотиків на властивості активного мулу при біологічному очищенні міських стічних вод були проведенні дослідження характеристик активного мулу, визначення дегідрогеназної активності «чистого» мулу як еталонних значень та у суміші з різними концентраціями антибіотику. Також для виконання поставленої мети було здійснено визначення ступеню впливу антибіотиків на загальну біологічну активність мулу.

Методики цих досліджень та обробки результатів описані у наступних підрозділах.

2.1 Методики досліджень активного мулу

Характеристика роботи споруд біологічного очищення визначається гідрохімічними і гідробіологічними аналізами.

Гідрохімічні характеристики мулу:

- доза мулу за об'ємом;
- доза мулу за масою;
- муловий індекс;
- зольність активного мулу [81].

Гідробіологічні характеристики мулу:

- підрахунок індикаторних організмів активного мулу;
- визначення прозорості надмулової води [82].

У наступних підрозділах опишемо методики для визначення характеру роботи споруд біологічного очищення за допомогою гідрохімічних та гідробіологічних аналізів.

2.1.1 Визначення різноманітності біоценозу активного мулу за допомогою методу оптичної мікроскопії

Гідробіологічний аналіз активного мулу має істотне значення для характеристики роботи споруд біологічного очищення. З його допомогою в біомасі визначається склад, кількість та різноманітність біоценозу активного мулу. Цей аналіз відображає якісний та кількісний стан біоценозу активного мулу, що є продуктом штучно створених умов протікання процесу аеробного біологічного очищення. Тому видове різноманіття та кількісний склад біоценозу характеризують конкретні умови середовища, що склалися в даному аеротенку. А будь-які зміни є сигналом про вплив певних несприятливих негативних факторів.

Розглянемо мікроорганізми активного мулу за допомогою мікроскопа марки XSP-139TP Ulab при загальному збільшенні 600х (окуляр 15х, об'єктив 40х).

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за допомогою атласу Л. А. Кутикової [83].

2.1.2 Визначення характеристик активного мулу

Зазвичай в системах біологічного очищення комплекси мікроорганізмів утворюють специфічні просторові структури у вигляді сіро-коричневих пластівців, названих активним мулом (осіла маса пластівців зовні дуже схожа з легкими, рухливими відкладеннями на дні природних водойм, які зазвичай називають мулом). Активний мул складається приблизно на 70% з живих організмів та близько 30% займають частинки неорганічної природи [84].

Утворення пластівців в аеротенках має важливе практичне значення, так як пластівці на відміну від одиночних мікробних клітин значно швидше і повніше випадають в осад при відстоюванні суміші, що виходить з аеротенків. Це дає можливість відокремлювати мікроорганізми від біологічно очищеної води з мінімальними витратами – найдешевшим способом – шляхом відстоювання.

Відповідно до полімерно-місткової теорії, утворення пластівців відбувається в результаті злипання (флокуляції) мікробних клітин за рахунок виділених ними спеціальних гелеподібних високомолекулярних сполук, а також внаслідок закріплення клітин на поверхні твердих частинок, що надходять в аеротенк зі стічною водою [85]. Це своєрідний варіант іммобілізації мікроорганізмів на твердому носії і з цієї точки зору активний мул в цілому можна розглядати як масу мікробних клітин, закріплених на твердих частинках. Такий симбіоз носить назву зооглей [86].

Очевидно, що властивості завислих речовин впливають на процес біологічного очищення, тим більше, що частка механічних частинок по відношенню до приросту мікроорганізмів може бути досить значною. Практично важливими характеристиками завислих речовин у даному процесі є: розмір часток і їх форма, щільність, пористість і сорбційна здатність матеріалу, з якого вони складаються; вміст мінеральних речовин; біостійкість матеріалу [87, 88]. Остання властивість особливо важлива у тому відношенні, що біодеградація органічної частини пластівців АМ призводить до накопичення в активному мулі мінеральних речовин, тобто до підвищення його зольності.

З викладеного випливає, що характеристика завислих речовин, що надходять зі стічною водою в аеротенк, це другий (після характеристики водорозчинних забруднень) фактор, який зумовлює специфічність властивостей активного мулу, що розвивається у даній стічній воді.

У наступних підрозділах охарактеризуємо та визначимо гідрохімічні властивості активного мулу.

2.1.2.1 Визначення вмісту завислих речовин шляхом спалювання відфільтрованого осаду

Завислі речовини – це кількість твердих речовин, що складаються з часток глини, піску, суспендованих органічних та неорганічних речовин, планктону, різних мікроорганізмів, в одиниці об'єму мулової суміші, г/дм³.

Це один з найважливіших технологічних показників якості води, що дозволяє оцінити кількість осадів, що утворюються в процесі очищення стічних вод. Крім того, цей показник використовується як розрахунковий параметр при проектуванні первинних відстійників [81].

Як правило, на очисних спорудах підтримується робоча доза активного мулу в діапазоні 1-5 г/дм³, при дозі мулу менше 1 г/дм³ біологічна очистка відбувається малоефективно [81, 82].

Інша назва вмісту завислих речовин – «доза мулу за масою» або «концентрація мулу», г/дм³, – це маса осаду, отриманого внаслідок фільтрування певного об'єму мулової суміші і наступного висушування. Тобто, доза мулу за масою характеризує суху речовину активного мулу.

Вміст завислих речовин визначено шляхом фільтрування проби активного мулу через беззольні паперові фільтри для кількісного визначення (клас «синя стрічка») та висушування до постійної маси.

Дослід виконали у трьох повторях. Об'єми проб для дослідження становили по 50 см³. Відмірявши такий об'єм ретельно перемішаної проби, її профільтрували через висушений та попередньо зважений фільтр.

Після цього фільтр з осадом помістили у висушений та попередньо зважений бюкс та висушували у сушильній шафі при температурі 105 °С, після чого закриті кришками бюкси охолоджували в ексікаторі та повторно зважували. Висушування, охолодження та зважування проводили до постійної маси.

Вміст завислих речовин в г/дм³ a обчислюємо за формулою:

$$a = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 1000}{V}, \quad (2.1.2.1)$$

де: m_1 – маса попередньо висушених до постійної маси бюкса та фільтра, г; m_2 – маса бюкса з фільтром та висушеними речовинами, г; V – об'єм проби, взятої для визначення, см³: $V = 50$ см³; 1000 – коефіцієнт перерахунку см³ в дм³.

2.1.2.2 Визначення дози активного мулу за об'ємом седиментаційним методом

Об'єм мулу, $\text{см}^3/\text{дм}^3$ – це об'єм, який займає активний мул після відстоювання протягом 30 хвилин, віднесений до дм^3 (ще називається «концентрація активного мулу за об'ємом», або «доза мулу за об'ємом»).

У нормально функціонуючому активному мулі після тридцяти хвилинного відстоювання в 1000 см^3 циліндрі мулова суміш займає мінімальний об'єм, який не перевищує більше, ніж в 40 разів об'єм його твердих компонентів [82].

У тих випадках, коли важкоокиснюваних органічних речовин у стічних водах, що очищуються, занадто багато, або вони взагалі не можуть бути ферментативно окисненими, активний мул виділяє велику кількість екзоферментів для налагодження механізму розкладення цих речовин. У результаті між бактеріальними клітинами активного мулу накопичується велика кількість колоїдної пухкої (гелеподібної) речовини, яка значно збільшує загальний об'єм пластівців мулу. При цьому загальний об'єм мулової суміші перевищує об'єм твердих компонентів в 40-200 і більше разів. Розвивається гелеве спухання мулу.

У два циліндри внесли проби активного мулу об'ємом 251 см^3 , вміст циліндрів добре перемішали. Потім циліндри поставили на рівну поверхню столу, увімкнули секундомір та кожні 3 хвилини фіксували об'єм в см^3 , який займає осідаюча маса активного мулу.

Через 30 хвилин відстоювання отримали остаточне значення дози активного мулу за об'ємом для кожного циліндра.

Дозу мулу за об'ємом (V) розраховуємо за формулою, $\text{см}^3/\text{дм}^3$:

$$V = \frac{V_1 \cdot 1000}{V_2}, \quad (2.1.2.2)$$

де: V_1 – обсяг мулу, що осів за 30 хвилин відстоювання, см^3 ; V_2 – обсяг мулової суміші, взятої для аналізу, см^3 : $V_2 = 251 \text{ см}^3$; 1000 – коефіцієнт перерахунку см^3 в дм^3 .

2.1.2.3 Методика визначення мулового індексу

Показником якості мулу є його здатність до осідання. Якісний активний мул повинен осідати швидко. Здатність до осідання оцінюють муловим індексом J .

Муловий індекс, $\text{см}^3/\text{г}$, – це об'єм, що займає 1,0 г сухої речовини мулу після відстоювання протягом 30 хвилин та характеризує седиментаційні властивості мулу.

Муловий індекс показує, який об'єм займає біоценоз активного мулу у стані спокою. Для добре працюючих аеротенків на міських очисних спорудах $J = 80\text{--}120 \text{ см}^3/\text{г}$, глибоко мінералізований мул може мати індекс $60\text{--}90 \text{ см}^3/\text{г}$. При спуханні активного мулу його муловий індекс перевищує $150\text{--}200 \text{ см}^3/\text{г}$ – такий мул починає займати занадто великий об'єм, втрачає свою пластівчасту структуру, погано осідає і відділяється від води у вторинних відстійниках, виноситься з очищеною водою, внаслідок чого зменшується загальний ефект очищення в аеротенку [82].

Спухання – це зміна стану біоценозу активного мулу в несприятливих екологічних умовах проживання, що характеризується збільшенням обсягу мулу і порушенням його седиментаційних властивостей.

Муловий індекс залежить від багатьох чинників: навантаження на активний мул, достатньої кількості біогенних елементів (передусім фосфору), достатності розчиненого кисню в муловій суміші, наявності в стічних водах токсичних елементів, що можуть призвести до загибелі частини мікроорганізмів активного мулу, наявності в стічних водах легкоокиснюваних органічних речовин (цукор, глюкоза, спирт).

Формула для розрахунку мулового індексу J в $\text{см}^3/\text{г}$ має вигляд:

$$J = \frac{V}{a}, \quad (2.1.2.3)$$

де: V – доза мулу за об'ємом, $\text{см}^3/\text{дм}^3$; a – доза мулу за масою, $\text{г}/\text{дм}^3$.

2.2 Методика визначення дегідрогеназної активності мулу

Мікроорганізми активного мулу очищують стічну воду від органічних забруднень за рахунок того, що виділяють каталізатори білкової природи та ферменти, активність яких визначає швидкість та якість біологічного окиснення. Сумарна активність ферментів дегідрогеназ представляє собою показник загальної біологічної активності мулу. Дегідрогеназна активність мулу обумовлена активністю самих мікроорганізмів, а також кількістю та ступенем забруднення стічних вод.

Метод дозволяє визначити чи досягнуто повне очищення стічних вод, чи відбулася регенерація мулу, чи закінчився процес аеробної стабілізації активного мулу.

Принцип методу обумовлений відновленням безколірної окисненої форми трифенілтетразолію хлористого (ТТХ) у червоний формазан, нерозчинний у воді, але розчинний в етанолі, ацетоні, бензолі та інших речовинах.

Кількість утвореного формазану (судять по інтенсивності забарвлення) пропорційна активності дегідрогеназ [89].

Аеробні дегідрогенази каталізують «видалення» з субстрату водню під дією кисню. Усі групи бактерій, що окиснюють вуглеводні, мають високу дегідрогеназну активність, виняток становлять специфічні групи, що окиснюють моно- і біциклічні циклоалкани і ацени.

У багатьох штамів *Actinomyces*, що окиснюють ароматичні вуглеводні, дегідрогеназну активність не виявлено. Жирні кислоти, етилформіат, діетиловий ефір не пригнічують активність аеробних дегідрогеназ. Тетраетиленгліколь навіть стимулює їх активність у білковому обміні клітини [90].

Дегідрогеназну активність виражають в мг відновленого формазану на 1 г сухої або беззольної речовини мулу (питома активність) або на 1 дм³ суміші мулу та стічної води (загальна активність).

Питому активність обчислюємо за формулою:

$$Y_{\text{пит.}} = \frac{a}{b}, \quad (2.2.1)$$

де a – кількість відновленого формазау, мг (розраховуємо за рівнянням калібрувальної прямої (рис. 13), де цей показник виражений величиною «х»); b – маса сухої речовини мулу, г (визначено у розділі 1.2.1): $b = 4,71$ г.

Загальну активність обчислюємо за формулою:

$$Y_{\text{заг.}} = a \cdot 100, \quad (2.2.2)$$

де a – кількість відновленого формазау, мг (розраховуємо за рівнянням калібрувальної прямої, де цей показник має позначення «х»); 100 – одиниця перерахунку см^3 в дм^3 .

2.2.1 Методика отримання кристалів формазау

Є два методи отримання формазау. Для даної роботи було обрано другий.

1. Надлишок гідросульфату натрію розчиняють на холоді в 20-30 см^3 дистильованої води, а 1 г ТТХ розчиняють в 10 см^3 води. Обидва розчини змішують, а отриманий осад формазау відфільтровують, промивають 5 разів холодною дистильованою водою. Осад висушують або на повітрі протягом 48 годин, або у сушильній шафі протягом 24 годин при температурі 30 °С.

2. 0,5 г ТТХ та 2 г глюкози розчинили у 500 см^3 дистильованої води, після чого додали 10 см^3 1н. NaOH. Даний розчин нагрівали у термостаті при температурі 38 °С протягом 3 годин. Утворений розчин малинового кольору охолодили, після чого відбулося розшарування суспензії на прозору рідину та червоний осад. Червоний осад формазау відфільтрували, декілька разів промили холодною дистильованою водою (перемішуючи), просушили у сушильній шафі при температурі 30 °С протягом 12 годин.

Отримані кристали формазау використовуються для приготування основного розчину.

2.2.2 Побудова калібрувальної прямої

Основний розчин – 10 мг формазану розчинили у 100 см³ етанолу: 10 см³ основного розчину містять 1 мг формазану, тобто концентрація розчину становить 100 мкг/см³.

Розбавляючи розчин дистильованою водою у 20, 40, 100 та 200 разів, отримали відповідні концентрації формазану 50, 25, 10 та 5 мкг, що містяться у 10 см³ проби.

Розведення у 200 разів – концентрація формазану 5 мкг/10 см³ або 0,5 мкг/см³: 1 см³ основного розчину довели до 200 см³ водою або 0,25 см³ розчину – до 50 см³.

Розведення у 100 разів – концентрація формазану 10 мкг/10 см³ або 1,0 мкг/см³: 1 см³ основного розчину довели до 100 см³ водою або 0,5 см³ розчину – до 50 см³.

Розведення у 40 разів – концентрація формазану 25 мкг/10 см³ або 2,5 мкг/см³: 1 см³ основного розчину довели до 40 см³ водою або 1,25 см³ розчину – до 50 см³.

Розведення у 20 разів – концентрація формазану 50 мкг/10 см³ або 5,0 мкг/см³: 1 см³ основного розчину довели до 20 см³ водою або 2,5 см³ розчину – до 50 см³.

Для наочності етап приготування розчинів представлено у таблиці 1.

Таблиця 1 – Приготування розчинів заданих концентрацій формазану

Проба, №	Концентрація формазану у розчині,		Розведення, разів	Об'єм основного розчину, см ³	Об'єм дистильованої води, см ³
	мкг/10 см ³	мкг/см ³			
1	5	0,5	200	0,25	50
2	10	1,0	100	0,5	
3	25	2,5	40	1,25	
4	50	5,0	20	2,5	

Вимірювали оптичну густину утворених розчинів з концентраціями формазану 50, 25, 10 та 5 мкг, що містяться у 10 см³ проби, на спектрофотометрі ULAB 102 при встановленій довжині хвилі $\lambda = 490$ нм.

2.2.3 Методика визначення еталонних значень дегідрогеназної активності активного мулу

Проби активного мулу по 1 см³ помістили у чотири центрифужні пробірки. Додали у три із чотирьох пробірок по 2 краплини 0,1 н. КОН, довівши рН до 7.

Дві із чотирьох пробірок відцентрифугували протягом 2 хвилин при 3000 обертів/хвилину, після чого злили надосадову рідину та додали в кожную із цих двох пробірок по 10 см³ розчину глюкози.

Розчин глюкози є модельним – його використали замість неочищеної стічної води. Оскільки показник БСК стічної води становить 200 мг/дм³, то у перерахунку на глюкозу концентрація розчину повинна становити 370 мг/дм³. Це визначено за допомогою формули:

$$C_{\text{БСК}} = C_{\text{гл.}} \cdot K_{\text{БСК}}, \quad (2.2.3)$$

де $C_{\text{БСК}}$ – концентрація органічної речовини, виражена в БСК, мг/дм³:
 $C_{\text{БСК}} = 200$ мг/дм³; $C_{\text{гл.}}$ – концентрація органічної речовини, мг/дм³; $K_{\text{БСК}}$ –

коефіцієнт перерахунку органічної речовини у відповідну їй величину БСК:
 $K_{\text{БСК}} = 0,54$.

$$C_{\text{гл.}} = \frac{C_{\text{БСК}}}{K_{\text{БСК}}} = \frac{200}{0,54} = 370 \text{ мг/дм}^3.$$

Для приготування розчину глюкози з концентрацією 370 мг/дм³ 185 мг глюкози розчинили у 500 см³ водопровідної відстояної води (дистильована вода має осмотичний тиск, вода з-під водопровідного крану містить хлор, що має пагубну дію на мікроорганізми активного мулу).

Вміст двох пробірок ретельно перемішали скляними паличками. Після цього у три пробірки додали по 1 см³ 0,5 %-ого розчину ТТХ.

0,5 %-ий розчин ТТХ приготували наступним чином: 0,5 г ТТХ розчинили у 100 см³ дистильованої води та ретельно перемішали.

У третю та четверту пробірки долили відстояну водопровідну воду у такому об'ємі, щоб досягти однакового рівня рідини порівняно з першою та другою пробірками – тобто загалом повинно бути 12 см³.

Вміст чотирьох пробірок ретельно перемішали, після чого поставили їх у термостат на 55 хвилин при температурі 37 °С. Після термостату проби відцентрифугували протягом 2 хвилин, надосадову рідину злили та до осаду долили по 10 см³ 95% етанолу. Вміст пробірок ретельно перемішали до знебарвлення рідини. Для повного знебарвлення проби відцентрифугували протягом 3 хвилин (3000 обертів/хвилину). Забарвлений спиртовий розчин із кожної пробірки колориметрували за допомогою спектрофотометра ULAB 102 при довжині хвилі $\lambda = 490 \text{ нм}$.

Для наочності хід роботи та результати зображено у таблиці 2.

Таблиця 2 – Визначення дегідрогеназної активності активного мулу

Пробірка, Етапи № та параметри	1	2	3	4 (контроль)
Активний мул (1 см ³)	+	+	+	+
КОН (2 краплини)	+	+	+	-
Центрифугування ($\tau = 2$ хв)	+	+	-	-
Розчин глюкози (10 см ³)	+	+	-	-
0,5%-ий ТТХ (1 см ³)	+	+	+	-
Відстояна водопровідна вода, см ³	0	0	10	11
Термостат ($\tau = 55$ хв, $t = 37^{\circ}\text{C}$)	+	+	+	+
Центрифугування ($\tau = 2$ хв)	+	+	+	+
95% етанол (10 см ³)	+	+	+	+
Центрифугування ($\tau = 3$ хв)	+	+	+	+
Оптична густина ($\lambda = 490$ нм)	0,051	0,047	0,011	0,070

Примітка: «+» – виконуємо даний етап; «-» – не виконуємо.

2.3 Методика визначення впливу антибіотиків на властивості активного мулу

ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» має на меті запустити виробництво бета-лактамів, а саме – цефалоспоринів, тому для дослідження було обрано «Цефуроксим САНДОЗ», що належить до групи бета-лактамних антибіотиків (цефалоспорин).

2.3.1 Методика визначення дегідрогеназної активності активного мулу залежно від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом

У даній роботі був використаний цефалоспориновий антибіотик «Цефуроксим САНДОЗ» з концентрацією активної фармацевтичної субстанції 250 мг.

Було приготовано розчин антибіотику у концентрації 250 мг/дм³. Для цього одну таблетку подрібнили та розчинили у 1 дм³ дистильованої води, ретельно перемішали.

Для приготування основних розчинів (розчинів активного мулу з антибіотиком) у концентраціях 2, 5, 10 та 20 мг/дм³ було взято по 100 см³ активного мулу та 0,8, 2, 4 і 8 см³ розчину антибіотику, відповідно. Антибіотик взаємодіяв з активним мулом протягом 5 хвилин, 1, 2, 3 та 4 годин.

Для проведення дослідження було взято 1 см³ кожного основного розчину певної концентрації: 2, 5, 10, 20 мг/дм³.

Подальші етапи дослідження проводили таким чином, як описано у розділі 2.2.3.

2.3.2 Методика визначення впливу антибіотику на дегідрогеназну активність мулу

За даними, отриманими за методикою розділу 2.2, необхідно було розрахувати ступінь впливу антибіотиків на дегідрогеназну активність мулу в залежності від концентрацій антибіотику, внесеного у активний мул, та тривалості взаємодії активного мулу з антибіотиком.

Ступінь впливу антибіотиків на дегідрогеназну активність мулу обчислюється за формулою:

$$E = \frac{Y_{AM} - Y_{AM+ант.}}{Y_{AM}} \cdot 100\%, \quad (2.3.2)$$

де Y_{AM} – дегідрогеназна активність мулу без внесення антибіотику (або дегідрогеназна активність мулу при внесенні розчину антибіотику з меншою концентрацією); $Y_{AM+ант.}$ – дегідрогеназна активність мулу при внесенні розчину антибіотику певної концентрації (або дегідрогеназна активність мулу при внесенні розчину антибіотику з більшою концентрацією). За даним показником зможемо оцінити позитивний ступінь впливу на властивості АМ: чим більше значення цього параметру, тим менший негативний ступінь впливу несуть фармацевтичні субстанції на активність мулу.

Висновки до розділу 2

1. У розділі 2 даної дипломної роботи були описані методики, згідно з якими проводилися експериментальні роботи в лабораторії кафедри біотехнології та біоенергетики Національного технічного університету України «Київського політехнічного інституту імені Ігоря Сікорського».

2. Таким чином, були досліджені характеристики активного мулу, визначенні дегідрогеназної активності «чистого» активного мулу як еталонних значень та у суміші з різними концентраціями цефалоспорину.

3. Також було описано методики обробки результатів щодо визначення характеристик активного мулу та оцінювання впливу цефалоспоринів на загальну біологічну активність мулу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За допомогою результатів проведених гідрохімічних та гідробіологічних аналізів було визначено характер роботи споруд біологічного очищення.

Також було оцінено ступінь впливу цефалоспорину на загальну біологічну активність мулу за даними експерименту.

3.1 Дослідження біоценозу активного мулу аеробного процесу очищення

У ході гідробіологічного аналізу було визначено склад, кількість та різноманітність біоценозу активного мулу.

На рисунку 4 зображено коловертку *Philodina flaviceps*. Мешкає серед водної рослинності, в текучих та стоячих водах, болотах, термальних джерелах [83].

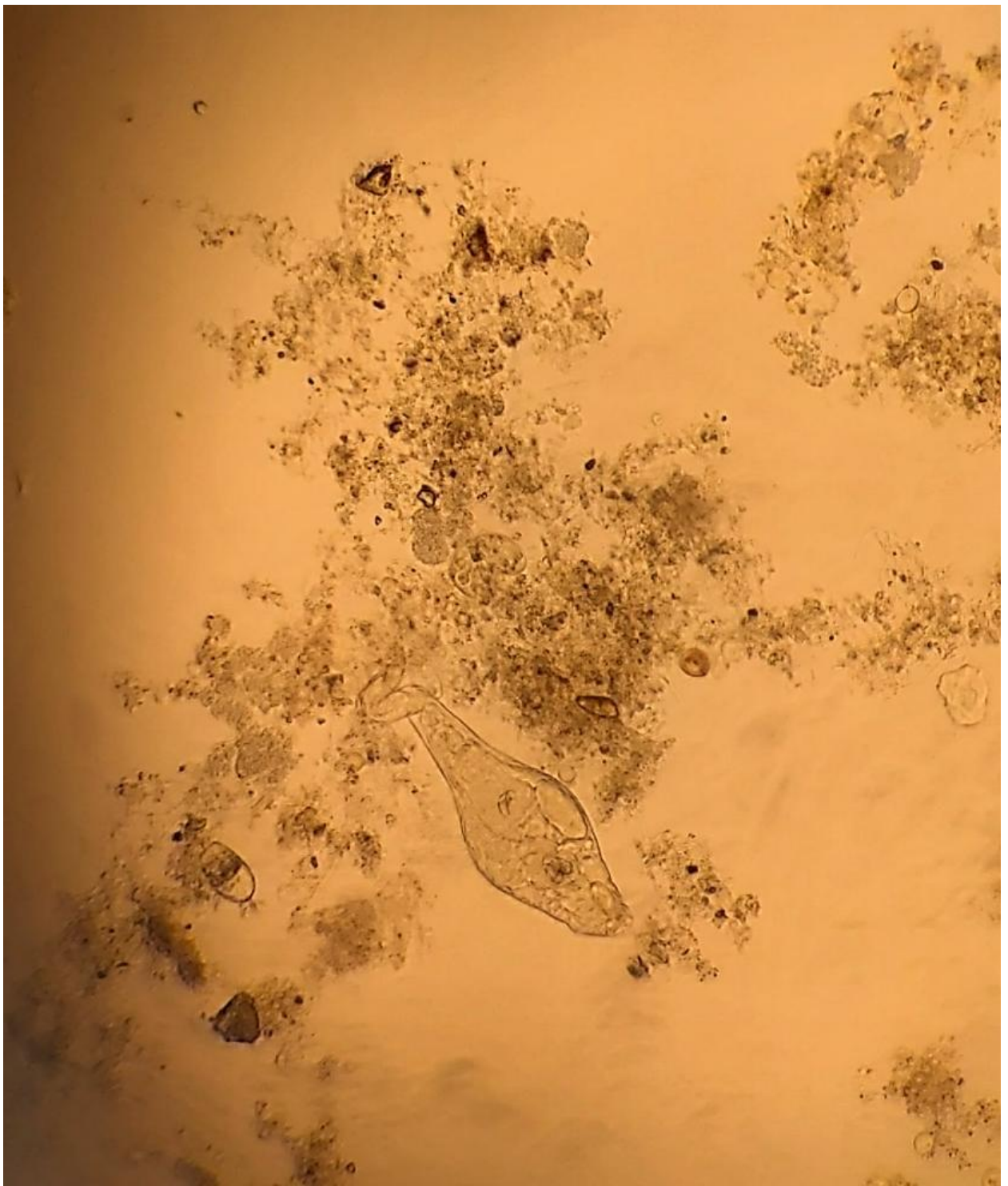


Рис. 4 – Фото активного мулу з *Philodina flaviceps*

На рисунках 5 та 6 показано представника коловерток сімейства *Colurellidae* – *Lepadella ovalis* (вид збоку та зверху, відповідно). Цей мікроорганізм мешкає серед водної рослинності, в бентосі, в прісних та солонуватих водах [83].

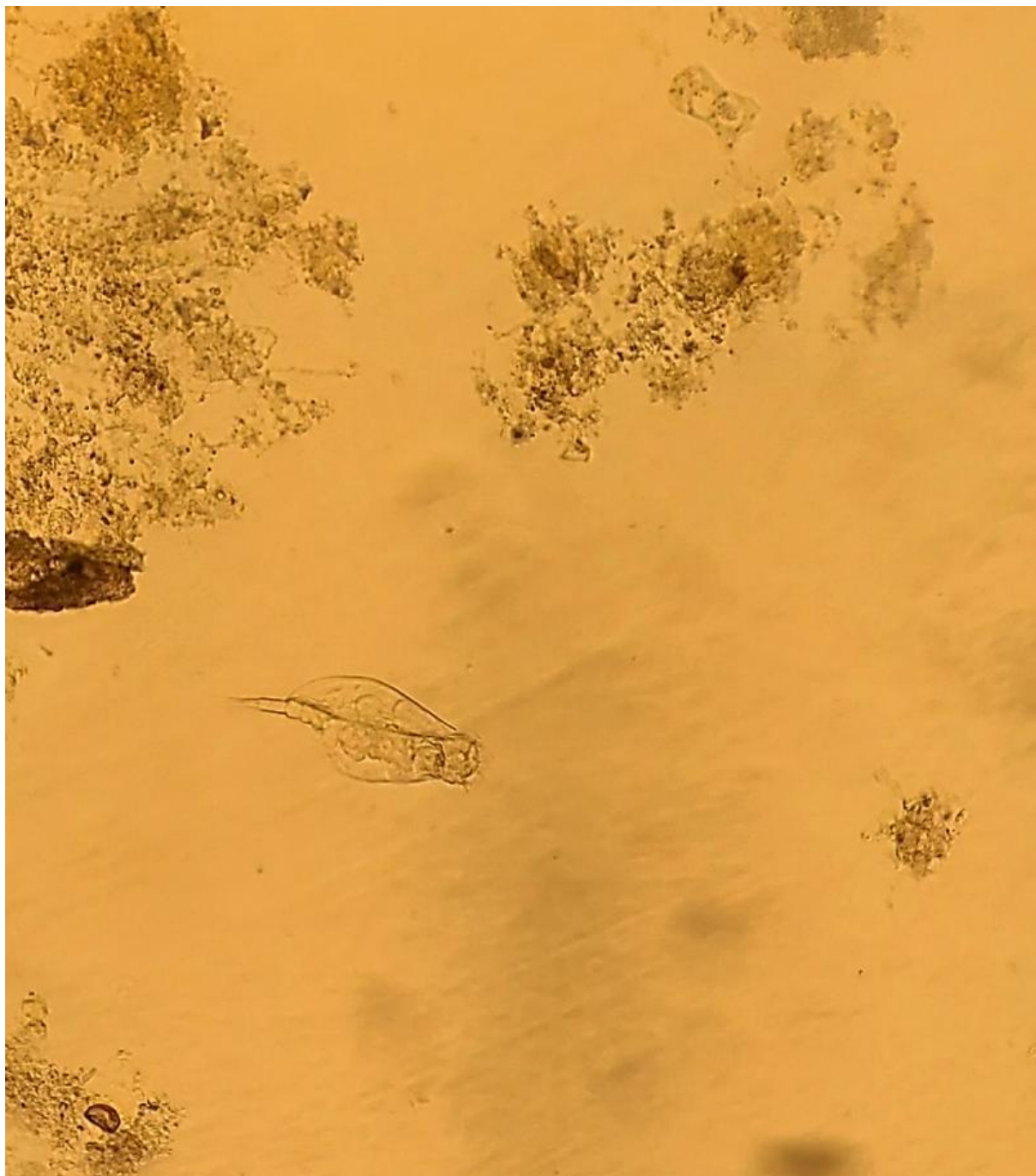


Рис. 5 – Фото активного мулу з *Lepadella ovalis* (вид збоку)

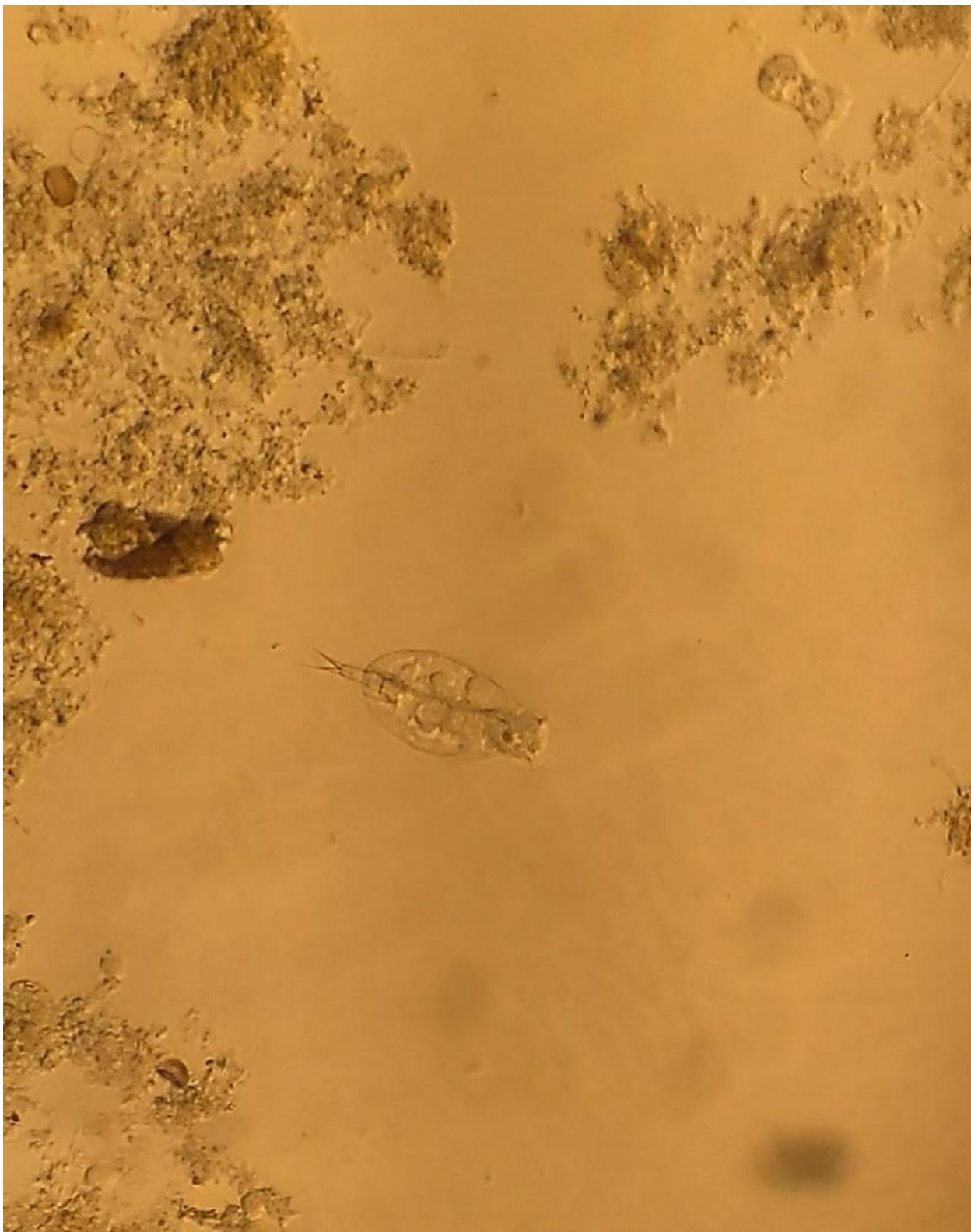


Рис. 6 – Фото активного мулу з *Lepadella ovalis* (вид зверху)

На рисунку 7 зображений представник кругловічастих інфузорій *Opercularia coarctata*. Цей вид вважається постійним мешканцем «хорошого» дозрілого мулу, особливо, якщо колонії перебувають в активному стані з працюючими розкритими війчастими дисками [83].

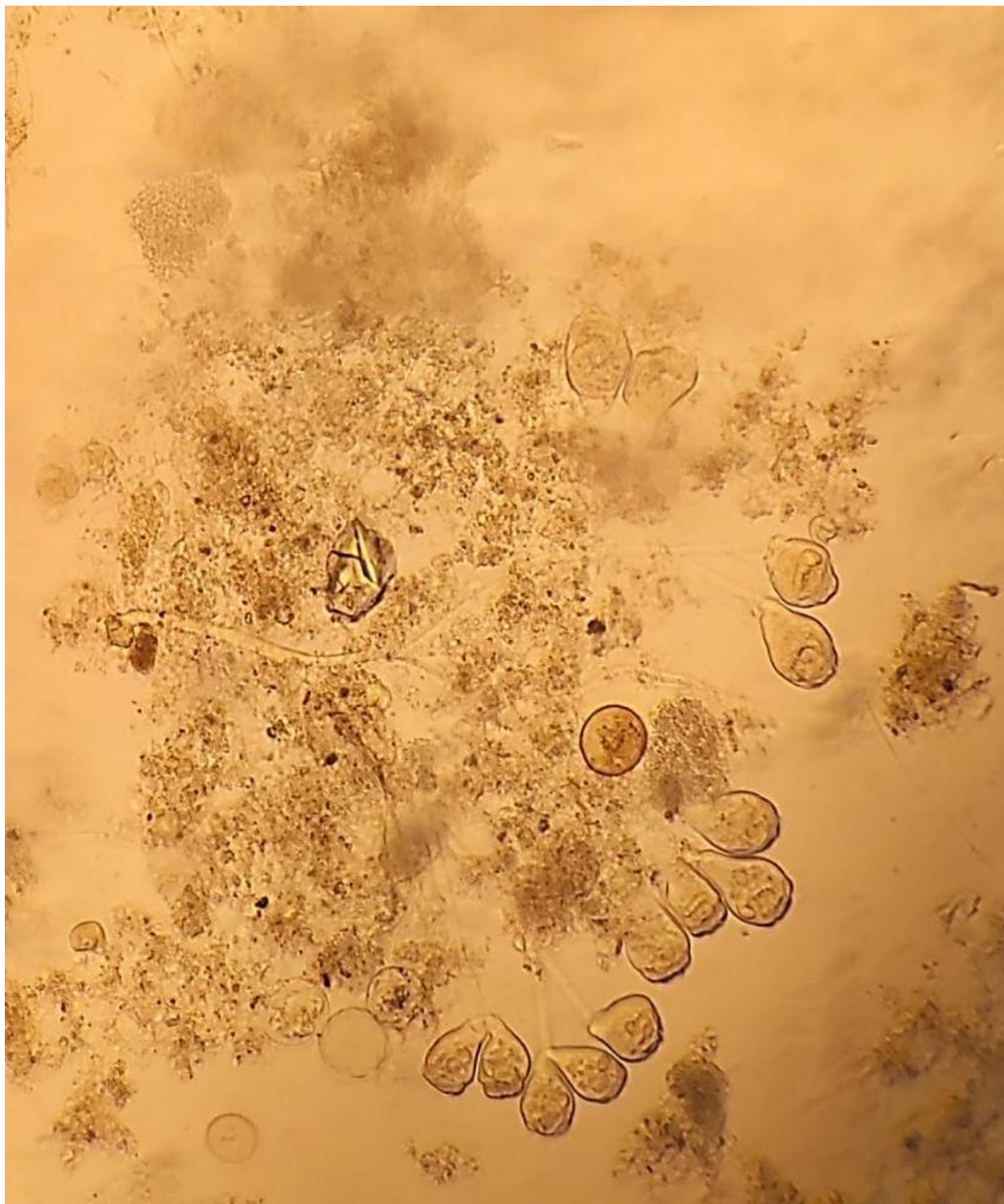


Рис. 7 – Фото активного мулу з *Opercularia coarctata*

На рисунку 8 зображений представник бентосних амеб з раковинкою *Arcella discoides*. Цей рід практично постійно зустрічається в активному мулі, харчується бактеріями, найпростішими, одноклітинними водоростями. Є індикаторним мікроорганізмом, що характеризує умови проживання в тому чи іншому біотопі [83].

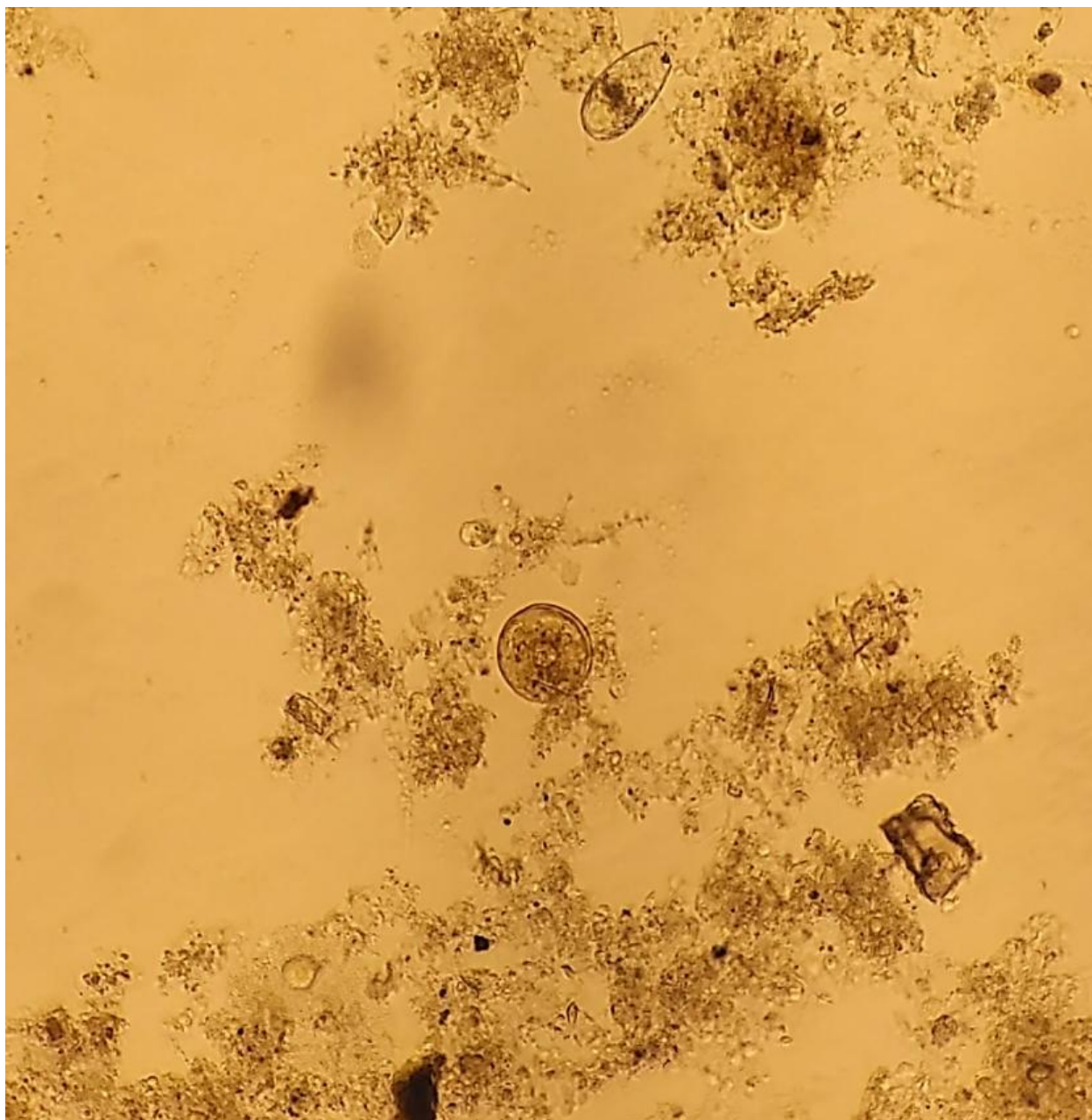


Рис. 8 – Фото активного мулу з *Arcella discoides*

На рисунку 9 зображений представник хижих інфузорій підтипу *Suctoria* *Rhabdophrya sp.*₁. Усі *Suctoria* – хижаки, їжею для них служать інфузорії інших груп [83].

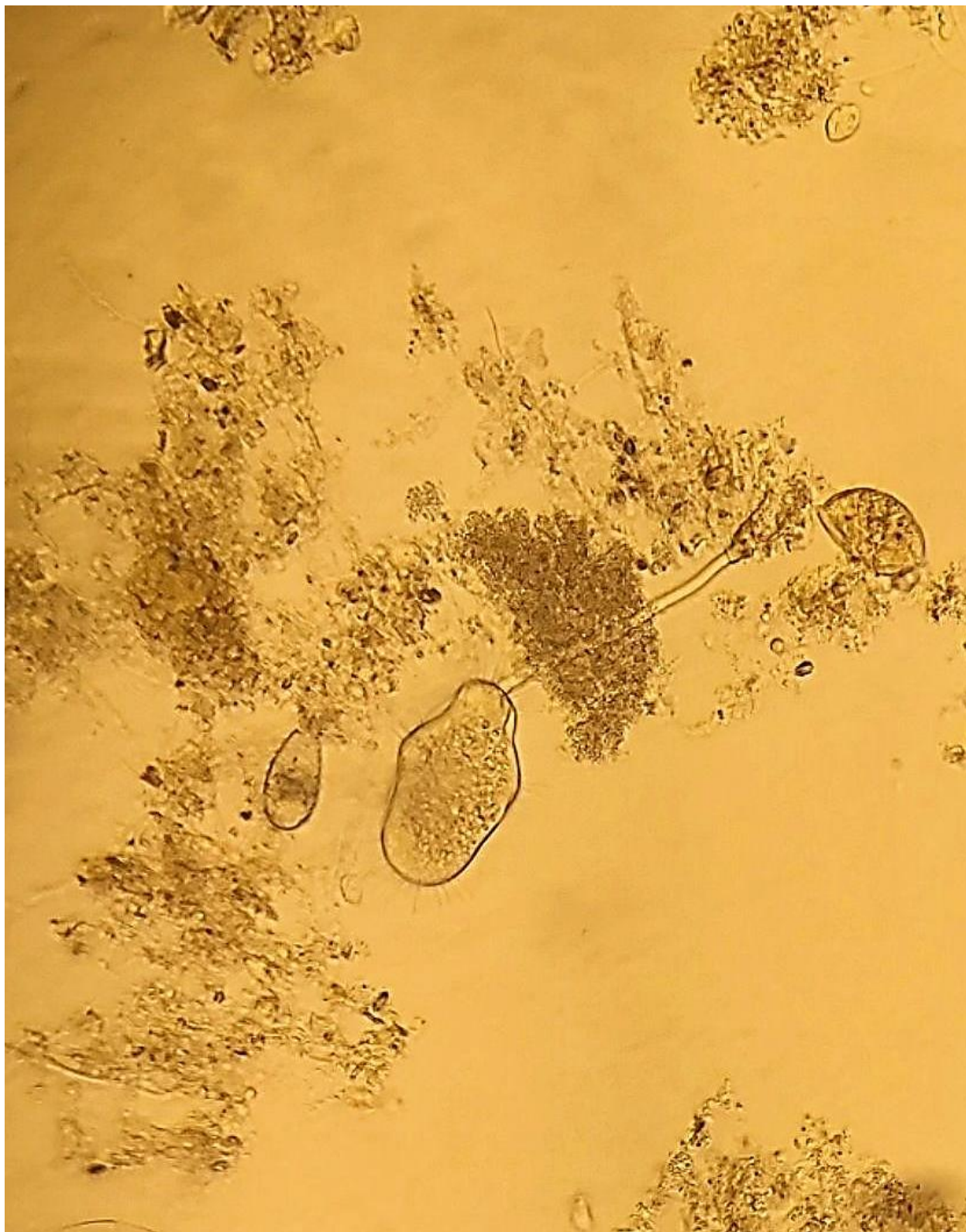


Рис. 9 – Фото активного мулу з *Rhabdophrya sp.*₁

На рисунку 10 зображено коловертку *Rotaria citrina*. Цей вид мешкає в невеликих водоймах, серед водної рослинності, в різноманітних водах [83].

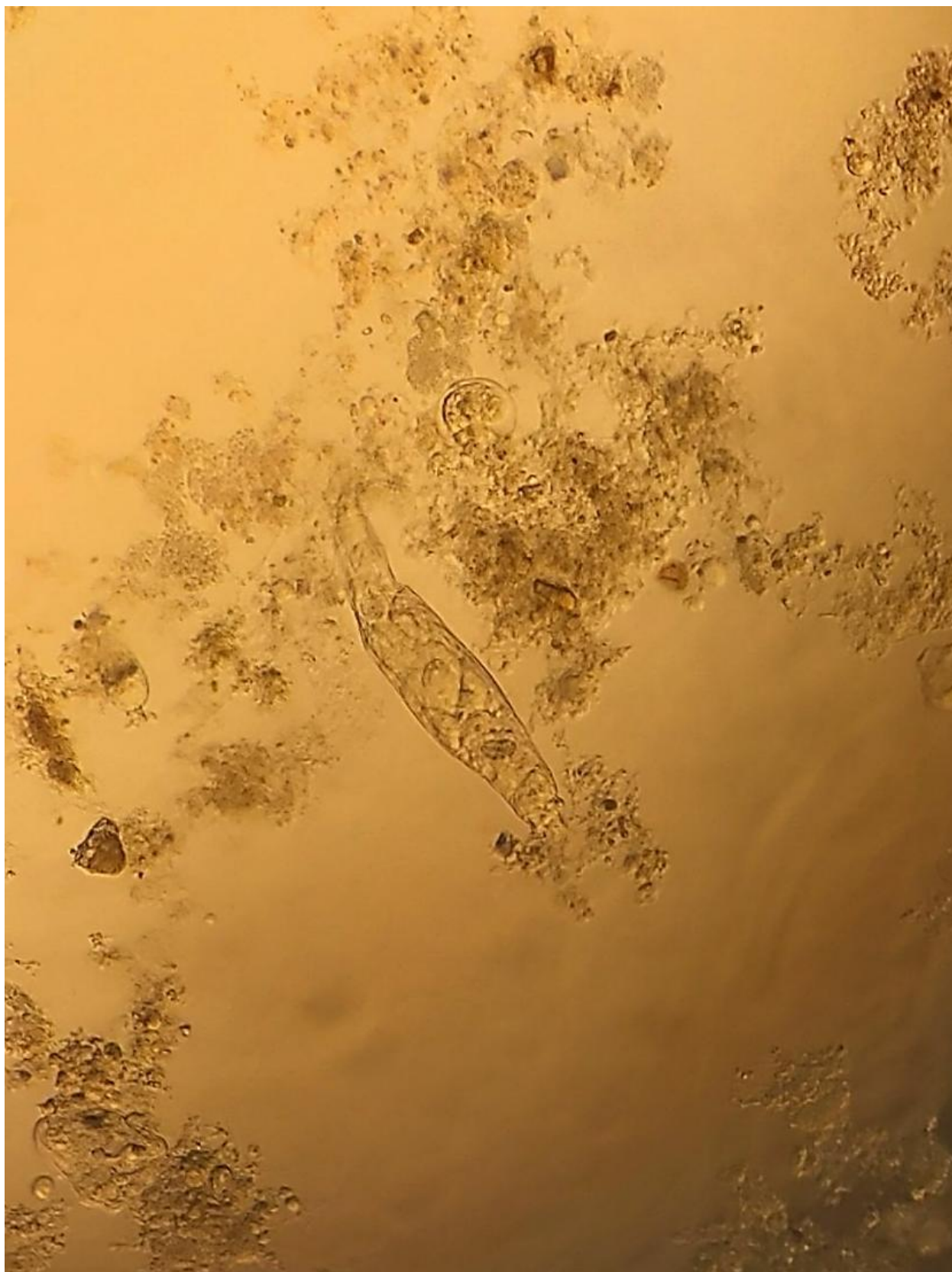


Рис. 10 – Фото активного мулу з *Rotaria citrina*

Таким чином, гідробіологічний аналіз активного мулу дає змогу оцінити склад, кількість та різноманітність мікроорганізмів біоценозу.

Коловертки забезпечують зниження каламутності стоків, розпушення мулу, підвищення ефективності водоочищення, регулюють видовий та віковий склад мікроорганізмів, підтримуючи його на оптимальному рівні.

Війчасті інфузорії (перитрихи) прикріплюються безпосередньо до пластівців своїми стеблинками, і їх поява пов'язана із завершенням процесу розвитку і формування пластівців. Функція прикріплених інфузорій – знижувати каламутність води, завершуючи процес очищення і виїдаючи бактерій, які втратили зв'язок з пластівцями [83].

Для хижих інфузорій їжею служать інфузорії інших груп.

Раковинні амеби або корененіжки легко ідентифікуються в активному мулі завдяки наявності щільної раковини. Харчуються раковинні амеби бактеріями і дрібними джгутиконосцями, розчиненими у воді поживними речовинами. Збільшення чисельності бентосних корененіжок пов'язано зі збільшенням питомих навантажень на активний мул.

Наявність цих мікроорганізмів свідчить про хорошу роботу споруд біологічного очищення.

3.2 Дослідження характеристик активного мулу

У наступних підрозділах визначимо гідрохімічні властивості активного мулу:

- вміст завислих речовин;
- дози активного мулу за об'ємом;
- муловий індекс.

3.2.1 Визначення вмісту завислих речовин

Процес фільтрування ретельно перемішаних проб зображено на рисунку 11.



Рис. 11 – Фото проб у процесі фільтрування для визначення вмісту завислих речовин

Фільтр з осадом однієї із проб зображено на рисунку 12.



Рис. 12 – Фото фільтра з осадом

Маси висушених та попередньо зважених фільтрів та бюксів, маси бюксів з фільтром та висушеними речовинами, а також результати дослідження подані у таблиці 3 для кожного повтору.

Вміст завислих речовин в г/дм³ a обчислюємо за формулою (2.1.2.1).

Таким чином, проба №1 містить таку масу завислих речовин в г у 1 дм³:

$$a_1 = \frac{(22,358 - 22,115) \cdot 1000}{50} = 4,86 \text{ г/дм}^3;$$

проба №2:

$$a_{II} = \frac{(22,086 - 21,865) \cdot 1000}{50} = 4,42 \text{ г/дм}^3;$$

проба №3:

$$a_{III} = \frac{(32,214 - 32,457) \cdot 1000}{50} = 4,86 \text{ г/дм}^3.$$

Таблиця 3 – Визначення вмісту завислих речовин

Проба, №	Маса попередньо висушених бюкса та фільтра, г	Маса бюкса з фільтром та висушеними завислими речовинами, г	Вміст завислих речовин, г/дм ³	Середнє значення вмісту завислих речовин, г/дм ³
1	22,115	22,358	4,86	4,71
2	21,865	22,086	4,42	
3	32,214	32,457	4,86	

Отже, концентрація завислих речовин становить у середньому 4,71 г/дм³. Цей показник відповідає значенням, які потрібно підтримувати на очисних спорудах.

3.2.2 Визначення дози активного мулу за об'ємом

Через 30 хвилин відстоювання двох проб активного мулу об'ємом 251 см³ отримали остаточне значення дози активного мулу за об'ємом: для першого циліндра це значення становить 112 см³, а для другого – 122 см³.

На підставі отриманих даних процесу відстоювання побудовані криві, що характеризують динаміку осадження активного мулу: $V = f(\tau)$. Дані криві зображено на рис. 13.

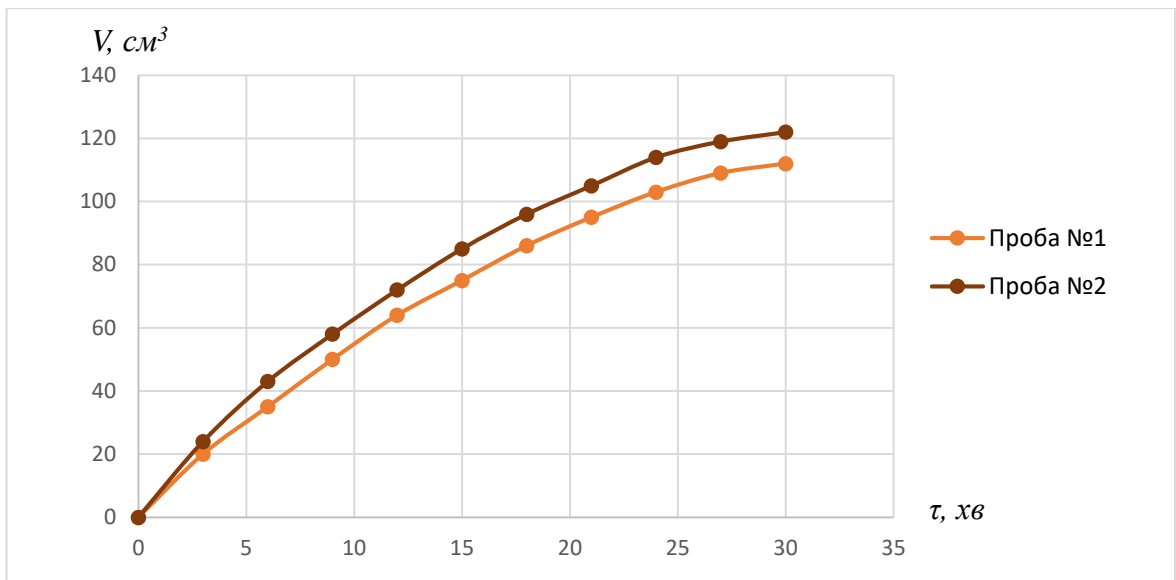


Рис. 13 – Криві седиментації активного мулу $V = f(\tau)$
для двох повторів експерименту

Дозу мулу за об'ємом (V) в $\text{см}^3/\text{дм}^3$ розраховуємо за формулою (2.1.2.2).

Таким чином, проба №1 має таку дозу мулу за об'ємом:

$$V_I = \frac{112 \cdot 1000}{251} = 446,2 \text{ см}^3/\text{дм}^3;$$

проба №2:

$$V_{II} = \frac{122 \cdot 1000}{251} = 486,1 \text{ см}^3/\text{дм}^3.$$

Отже, середнє значення дози активного мулу за об'ємом становить $466,2 \text{ см}^3/\text{дм}^3$.

3.2.3 Визначення мулового індексу

Муловий індекс J в $\text{см}^3/\text{г}$ було розраховано за формулою (2.1.2.3).

Таким чином, проба №1 має такий муловий індекс:

$$J_I = \frac{V}{a_1} = \frac{466,2}{4,86} = 95,9 \text{ см}^3/\text{г};$$

проба №2:

$$J_{II} = \frac{V}{a_{II}} = \frac{466,2}{4,42} = 105,5 \text{ см}^3/\text{г};$$

проба №3:

$$J_{III} = \frac{V}{a_{III}} = \frac{466,2}{4,86} = 95,9 \text{ см}^3/\text{г}.$$

Отже, середнє значення мулового індексу становить 99,1 см³/г. Даний показник свідчить про хороші седиментаційні властивості активного мулу, а отже, і про добре працюючі аеротенки на міських очисних спорудах.

3.3 Визначення дегідрогеназної активності мулу

У ході даного дослідження було визначено сумарну активність ферментів дегідрогеназ, що представляє собою показник загальної біологічної активності мулу. Дослідження проводилося без впливу АФІ на активний мул для отримання вірцевих значень дегідрогеназної активності, що необхідні для порівняння цього ж показника при введенні в АМ цефалоспорину.

Для експерименту було синтезовано кристали формагану, виміряно оптичні густини розчинів з різними концентраціями цієї кристалічної речовини та визначено еталонні значення дегідрогеназної активності активного мулу.

3.3.1 Отримання формагану

Утворений формаган зображено на рисунку 14.



Рис. 14 – Фото кристалів формагану

3.3.2 Побудова калібрувальної прямої

Утворені розчини з концентраціями формагану 50, 25, 10 та 5 мкг, що містяться у 10 см³ проби, зображені на рисунку 15.



Рис. 15 – Фото колб з підготованими розчинами різних концентрацій формагану для вимірювання оптичної густини та побудови калібрувальної прямої

Результати вимірювання оптичних густин даних розчинів наведено у таблиці 4.

Таблиця 4 – Визначення оптичної густини розчинів
заданої концентрації формазану

Проба, №	Концентрація формазану у розчині, мкг/см ³	Значення оптичної густини
1	0,5	0,012
2	1	0,027
3	2,5	0,063
4	5	0,140

З отриманих даних побудували калібрувальну пряму, що зображена на рисунку 16.

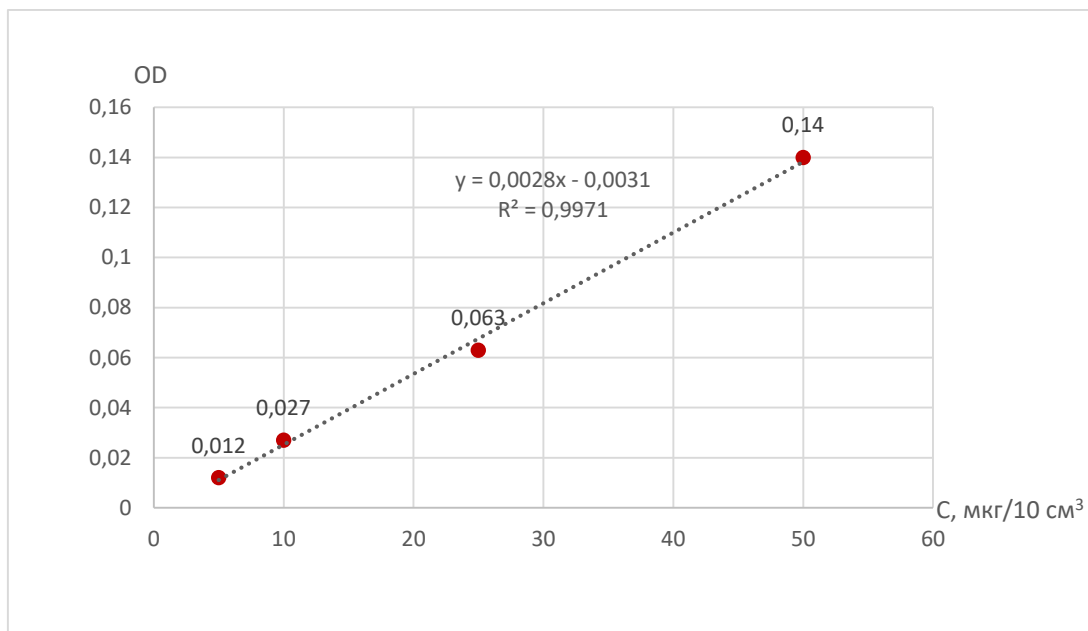


Рис. 16 – Залежність оптичної густини OD
від концентрації формазану у розчинах C

3.3.3 Визначення еталонних значень дегідрогеназної активності активного мулу

У таблиці 5 зображені результати визначення дегідрогеназної активності активного мулу як еталонних значень.

Дегідрогеназна активність розрахована за формулами (2.2.1) та (2.2.2).

Таблиця 5 – Значення дегідрогеназної активності активного мулу
як еталонних значень

Пробірка, №	$Y_{\text{пит.}},$ $\cdot 10^{-4},$ мг/г	$Y_{\text{заг.}},$ $\cdot 10^{-1},$ мг/дм ³
1	4,10	1,93
2	3,80	1,80
3	1,07	0,54
4 (контроль)	5,54	2,61

3.3.4 Визначення дегідрогеназної активності активного мулу залежно від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом

Результати дослідження взаємодії активного мулу з антибіотиком різних концентрацій протягом 5 хвилин представлені у таблиці 6.

Таблиця 6 – Показники оптичної густини
при взаємодії активного мулу з антибіотиком протягом 5 хвилин

Пробірка, №	Концентрація антибіотику в основному розчині, мг/дм ³			
	2	5	10	20
	Показники оптичної густини			
1	0,089	0,080	0,086	0,085
2	0,088	0,076	0,083	0,082
3	0,090	0,081	0,086	0,086
4 (контроль)	0,066	0,062	0,064	0,063

У таблиці 7 представлені результати визначення дегідрогеназної активності активного мулу при концентраціях антибіотику 2, 5, 10 та 20 мг/дм³ (тривалість взаємодії антибіотику з активним мулом становила 5 хвилин).

Таблиця 7 – Значення дегідрогеназної активності активного мулу
при тривалості взаємодії активного мулу з антибіотиком протягом 5 хвилин

Пробірка, №	Концентрація антибіотику в основному розчині, мг/дм ³							
	2		5		10		20	
	Дегідрогеназна активність							
	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³
1	6,98	3,29	6,30	2,97	6,76	3,18	6,68	3,15
2	6,91	3,25	6,0	2,83	6,53	3,08	6,45	3,04
3	7,06	3,33	6,40	3,0	6,76	3,18	6,76	3,18
4 (контроль)	5,24	2,47	4,94	2,33	5,09	2,24	5,01	2,34

Результати дослідження взаємодії активного мулу з антибіотиком у концентрації 10 мг/дм³ протягом 1, 2, 3 та 4 годин представлені у таблиці 8.

Таблиця 8 – Показники оптичної густини
при взаємодії активного мулу з антибіотиком у концентрації 10 мг/дм³

Пробірка, №	Тривалість, год			
	1	2	3	4
	Показники оптичної густини			
1	0,080	0,075	0,074	0,073
2	0,078	0,078	0,076	0,075
3	0,095	0,095	0,103	0,089
4 (контроль)	0,069	0,070	0,073	0,071

У таблиці 9 зображено результати визначення дегідрогеназної активності мулу при концентрації антибіотику 10 мг/дм³ (тривалість взаємодії антибіотику з активним мулом становила 1, 2, 3 та 4 години).

Таблиця 9 – Значення дегідрогеназної активності активного мулу
при концентрації антибіотику 10 мг/дм³

Пробірка, №	Тривалість, год							
	1		2		3		4	
	Дегідрогеназна активність							
	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³
1	6,30	2,97	5,92	2,79	5,85	2,75	5,77	2,72
2	6,15	2,90	6,15	2,90	6,0	2,83	5,92	2,79
3	7,44	3,50	7,44	3,50	8,05	3,79	6,98	3,29
4 (контроль)	5,47	2,58	5,54	2,61	5,77	2,72	5,62	2,65

Результати дослідження взаємодії активного мулу з антибіотиком у концентрації 20 мг/дм³ протягом 1, 2, 3 та 4 годин представлені у таблиці 10.

Таблиця 10 – Показники оптичної густини
при взаємодії активного мулу з антибіотиком у концентрації 20 мг/дм³

Пробірка, №	Тривалість, год			
	1	2	3	4
	Показники оптичної густини			
1	0,076	0,074	0,073	0,071
2	0,074	0,072	0,073	0,067
3	0,090	0,093	0,94	0,084
4 (контроль)	0,067	0,069	0,070	0,065

У таблиці 11 зображено результати визначення дегідрогеназної активності мулу при концентрації антибіотику 20 мг/дм³ (тривалість взаємодії антибіотику з активним мулом протягом 1, 2, 3 та 4 години).

Таблиця 11 – Значення дегідрогеназної активності активного мулу
при концентрації антибіотику 20 мг/дм³

Пробірка, №	Тривалість, год							
	1		2		3		4	
	Дегідрогеназна активність							
	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³	У _{пит.} , ·10 ⁻⁴ , мг/г	У _{заг.} , ·10 ⁻¹ , мг/дм ³
1	6,0	2,83	5,85	2,75	5,77	2,72	5,62	2,65
2	5,85	2,75	5,70	2,68	5,77	2,72	5,32	2,50
3	7,06	3,33	7,06	3,33	7,15	3,36	6,39	3,01
4 (контроль)	5,32	2,50	5,47	2,58	5,54	2,61	5,16	2,43

На рисунку 17 зображений графік залежності дегідрогеназної активності від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом при концентрації антибіотику 10 мг/дм³.

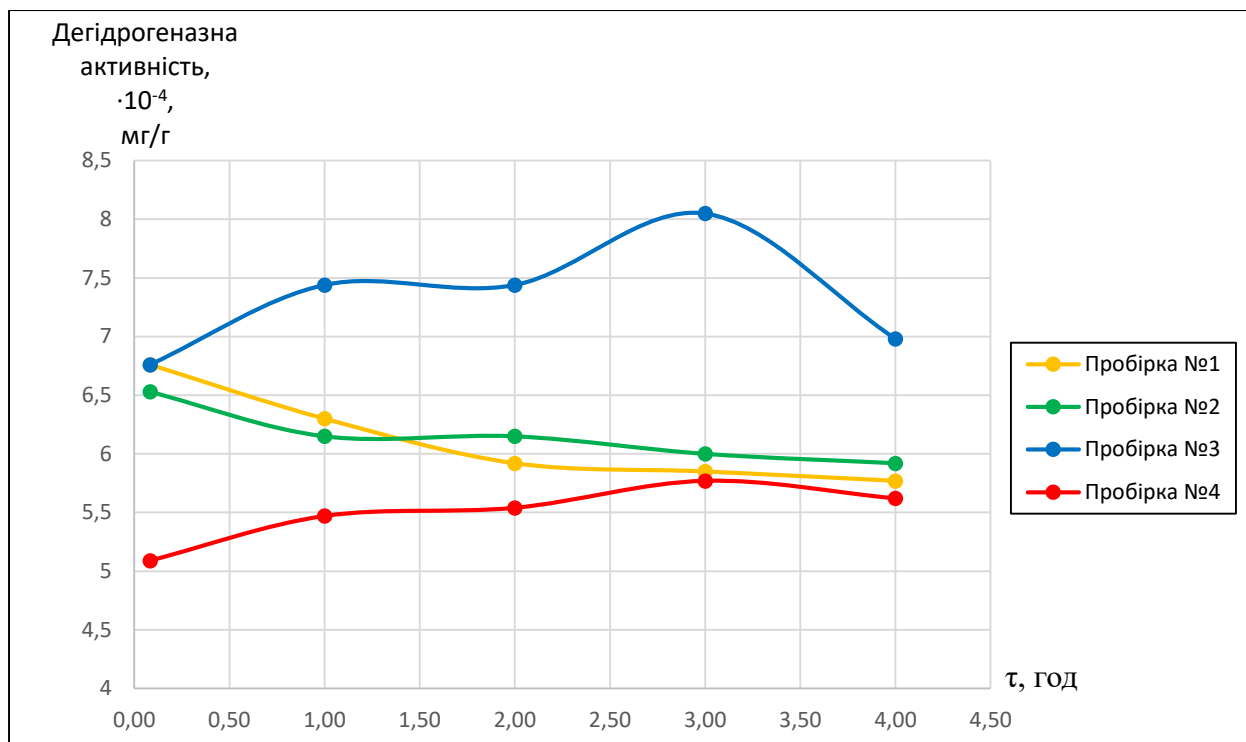


Рис. 17 – Залежність дегідрогеназної активності активного мулу при концентрації антибіотику 10 мг/дм³

На рисунку 18 зображений графік залежності дегідрогеназної активності від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом при концентрації антибіотику 20 мг/дм³.

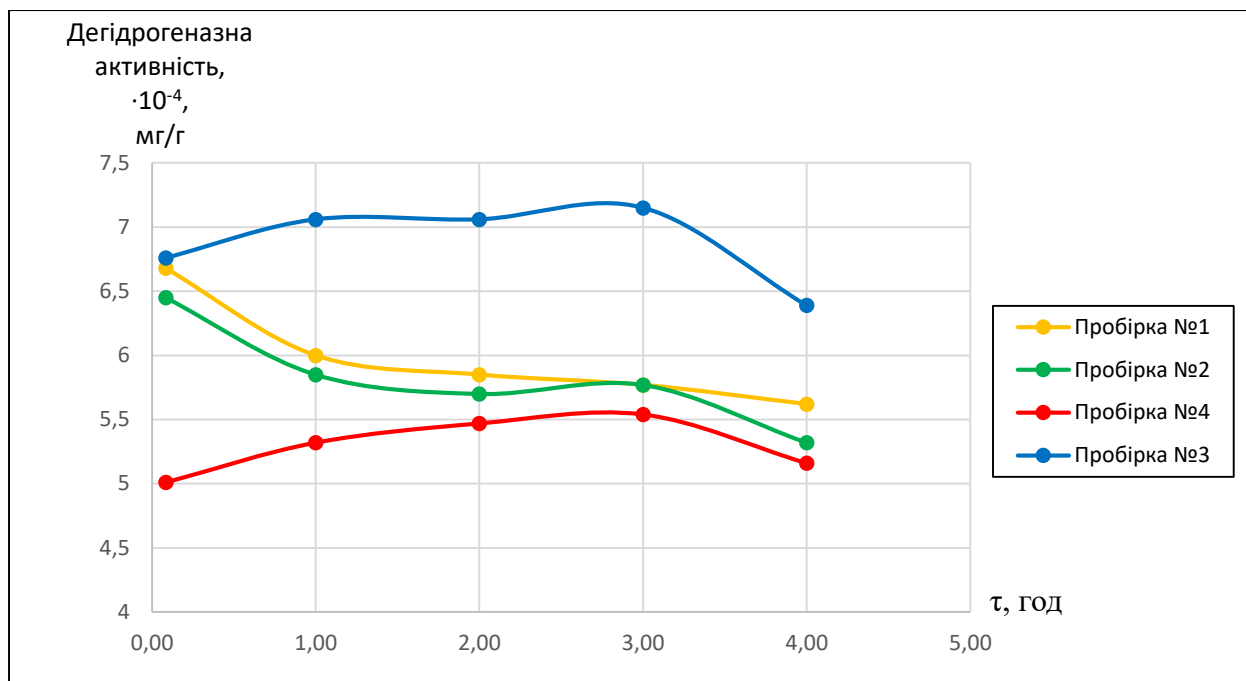


Рис. 18 – Залежність дегідрогеназної активності активного мулу при концентрації антибіотику 20 мг/дм³

На рисунку 19 для порівняння зображений графік залежності дегідрогеназної активності від тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом при концентраціях антибіотику 10 та 20 мг/дм³.

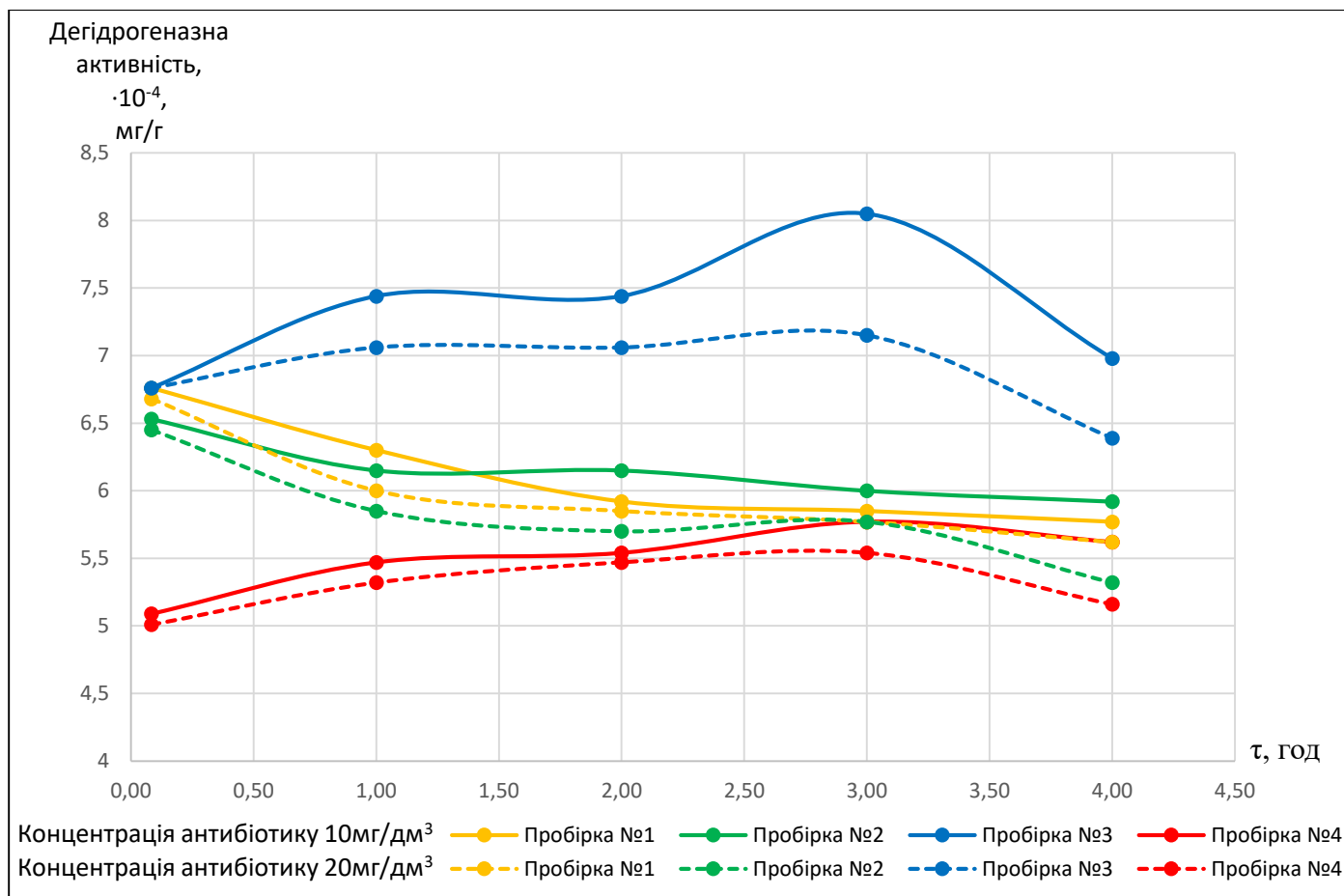


Рис. 19 – Залежність дегідрогеназної активності активного мулу при концентраціях антибіотику 10 та 20 мг/дм³

Так, найвищу дегідрогеназну активність спостерігаємо при введенні в активний мул антибіотику концентрацією 10 мг/дм³ та їх взаємодії протягом 3 годин [91].

У пробірці №3 найвищі показники дегідрогеназної активності, тому можна зробити висновок, що у активному мулі достатньо органічної речовини для відновлення ТТХ, хоча глюкозу у ході роботи не додавали.

А при додаванні глюкози (пробірки №1 та №2) виходить так, що надлишок відновника призводить до пригнічення активності ферментів.

У пробірку №4 не додається ТТХ, який глюкоза повинна відновити у формаза. У той час як кількість формазау пропорційна активності дегідрогеназ.

3.4 Визначення впливу антибіотику на дегідрогеназну активність мулу

За отриманими даними розділу 3.3 розраховано ступінь впливу антибіотиків на дегідрогеназну активність мулу в залежності від концентрацій антибіотику, внесеного у активний мул, та тривалості взаємодії активного мулу з антибіотиком.

Розрахунки ступеня впливу антибіотиків на дегідрогеназну активність мулу виконані за формулою (2.3.2).

Результати розрахунків представлені у таблиці 12.

Таблиця 12 – Ступінь впливу антибіотику на дегідрогеназну активність активного мулу

Порівняння показників дегідрогеназної активності мулу при	Пробірка, №	Тривалість взаємодії, год				
		1/12 (5 хв)	1	2	3	4
		Ступінь впливу, %				
концентрації антибіотику 10 мг/дм ³ у порівнянні з показниками без введення антибіотиків	1	39,35	34,92	30,74	29,92	28,94
	2	41,81	38,21	38,21	36,67	35,81
	3	83,73	85,22	85,22	86,34	84,24
	4	-8,06	-0,55	0,72	4,68	2,14
концентрації антибіотику 20 мг/дм ³ у порівнянні з показниками без введення антибіотиків	1	38,62	32,67	29,91	28,94	27,05
	2	41,09	35,04	33,33	34,14	28,57
	3	83,73	84,42	84,42	84,62	82,79
	4	-9,78	-3,38	-0,55	0,72	-6,59
концентрації антибіотику 10 мг/дм ³ у порівнянні з показниками при 20 мг/дм ³	1	1,18	4,76	1,18	1,37	2,60
	2	1,23	4,88	7,32	3,83	10,14
	3	0	5,12	5,12	11,18	8,45
	4	1,57	2,74	1,26	3,99	8,12

Як бачимо, при введенні в активний мул цефалоспоринового антибіотику «Цефуросим САНДОЗ» дегідрогеназна активність активного мулу зростає, а отже, ступінь впливу антибіотику на дегідрогеназну активність збільшується [92].

Зростання показника загальної біологічної активності мулу можна пояснити тим, що за рахунок введення антибіотику мікроорганізми активного мулу виділяють більшу кількість ферментів, тобто більш ефективно очищують стічну воду від органічних забруднень. Можна зробити висновок, що антибіотик виступає у якості каталізатора процесу біологічного окиснення.

Найменший негативний ступінь впливу антибіотику на дегідрогеназну активність активного мулу спостерігаємо при введенні в активний мул антибіотику концентрацією 10 мг/дм³ та їх взаємодії протягом 3 годин, оскільки при даних параметрах отримали найвищий показник дегідрогеназної активності.

Висновки до розділу 3

1. Біоценоз активного мулу складають коловертки, війчасті та хижі інфузорії, раковинні амеби.

2. У результаті дослідження характеристик активного мулу було отримано наступні результати:

- вміст завислих речовин – 4,71 г/дм³;
- дози активного мулу за об'ємом – 466,2 см³/дм³;
- муловий індекс – 99,1 см³/г .

3. Результати проведених гідробіологічного та гідрохімічних аналізів активного мулу свідчать про хорошу роботу споруд біологічного очищення.

4. Була визначена загальна біологічна активність активного мулу як еталонних значень та залежно від тривалості взаємодії антибіотику різних концентрацій з активним мулом. Визначено, що при введенні в активний мул цефалоспоринового антибіотику «Цефутоксим САНДОЗ» дегідрогеназна активність мулу зростає. Найвищу дегідрогеназну активність, як і найбільший позитивний ступінь впливу антибіотику на загальну біологічну активність, спостерігаємо при введенні в активний мул антибіотику концентрацією 10 мг/дм³ та їх взаємодії протягом 3 годин.

РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Експериментальна частина дипломної роботи є науково-дослідною роботою (далі – НДР) пошукового характеру. Тому основним завданням розділу «Охорона праці» стала розробка заходів, які забезпечують здорові та безпечні умови праці і пожежну безпеку на стадії виконання експериментальної частини НДР.

Робота виконувалася в лабораторії №182, що знаходиться у корпусі №4 Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» на факультеті біотехнології і біотехніки, на кафедрі екологічної біотехнології та біоенергетики.

Під час виконання експерименту використовувалася горюча речовина, суміш парів якої з повітрям є вибухонебезпечною (етанол 95%), була застосована електрична та теплова енергія (мікроскоп, сушильна шафа, термостат, центрифуга).

Розділ 4 був написаний з урахуванням вимог методичних рекомендацій [93]. Заходи, які забезпечують здорові та безпечні умови праці і пожежну безпеку на стадії виконання експериментальної частини НДР, були розроблені на основі аналізу шкідливих та небезпечних виробничих факторів (далі – ШНВФ) на робочому місці дослідника в лабораторії.

4.1 Виявлення та аналіз ШНВФ в умовах виконання експериментальної частини науково-дослідної роботи. Заходи з охорони праці

У цьому підрозділі проаналізовані можливі ШНВФ, виявлені в лабораторії під час виконання дипломної НДР. Була оцінена їх небезпечність з позицій можливості отруєнь, професійних захворювань та травмування. З усієї сукупності виявлених факторів було виділено найбільш шкідливі для зниження ступеня впливу на працюючих.

4.1.1 Повітря робочої зони

Роботи проводилися у лабораторії згідно з ДСН 3.3.6.042-99 [94], за важкістю віднесені до легких фізичних робіт (категорія 1б).

Оптимальні величини показників мікрокліматичних умов (температура повітря, його відносна вологість та швидкість руху) у робочій зоні лабораторного приміщення відповідно до категорії робіт за важкістю згідно ДСН 3.3.6.042-99 наведені у таблиці 13.

Фактичні вимірювання температури повітря у лабораторному приміщенні здійснюються звичайними ртутними термометрами, відносної вологості повітря – за допомогою психрометрів, швидкості руху повітря – крилчастими анемометрами.

Температуру, відносну вологість і швидкість руху повітря вимірюють на висоті 1,0 м (для сидячих робіт) і 1,5 м (для стоячих робіт) від підлоги, або робочого майданчика.

Таблиця 13 – Оптимальні санітарні норми параметрів мікроклімату

Категорія робіт	Період року	Температура повітря, °С		Відносна вологість повітря, %		Швидкість руху повітря, м/с	
		Оптимальна	Фактична	Оптимальна	Фактична	Оптимальна	Фактична
Легка (16)	Холодний	21-23	16	60-40	60	0,1	0,1
	Теплий	22-24	25	60-40	50	0,2	0,1

Температура повітря робочої зони лабораторного приміщення у холодний та теплий періоди року не відповідає оптимальним санітарним нормам. Тому рекомендовано виконати ряд вимог для усунення причин невідповідності нормам.

Причиною заниженої температури повітря робочої зони у холодний період року є невідповідна подача тепла для опалення лабораторії з боку СВП «Київські теплові мережі». Тому необхідним кроком для вирішення цієї проблеми є звернення до адміністрації одного із підрозділів КП «Київтеплоенерго».

Для усунення такої проблеми, як завищена температура повітря у теплий період року, необхідно встановити жалюзі, щоб уникнути потрапляння прямих сонячних променів.

Крім того, для забезпечення відповідної вимогам температури у холодний та теплий періоди року необхідно утеплити приміщення. Це дозволить зменшити тепловтрати у холодний період року та обмежити надходження інтенсивного теплового потоку у теплий період.

Значення показників вологості та швидкості руху повітря відповідають оптимальним санітарним нормам.

Згідно ДСН 3.3.6.042-99 температура внутрішніх поверхонь приміщень (стіни, підлога, стеля), а також температура зовнішніх поверхонь технологічного устаткування не повинна виходити за межі допустимих величин температури повітря для даної категорії робіт. Так, для холодного періоду року значення допустимих

величин температури повітря для категорії робіт «Легка (1б)» становлять 20-24 °С, для теплого періоду – 21-28 °С. Таким чином, температура внутрішніх поверхонь приміщень відповідає заданим вимогам.

Під час виконання досліджень при певних видах роботи у повітря можуть виділятися шкідливі речовини. У ході експериментальної частини дипломної роботи такою речовиною був 95% етанол. Гігієнічне нормування шкідливих речовин проводиться за гранично-допустимою концентрацією (далі – ГДК) за даними ГОСТ 12.1.005-88 [95]. Концентрація етилового спирту на робочому місці не перевищує норми ГОСТ 12.1.005-88.

У таблиці 14 приведено коротку санітарну характеристику лабораторії, у якій виконувалася експериментальна частина дипломної роботи [96, 97].

Таблиця 14 – Коротка санітарна характеристика лабораторії

Назва лабораторії	1	2	3	4	5	6	7	8
Лабораторія кафедри екологічної біотехнології та біоенергетики НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського»		Шкідливі речовини, що виділяються, причини їх виділення	Група шкідливої речовини (1), характеристика шкідливої дії (2)	ГДК шкідливої речовини у повітрі робочої зони, мг/м ³	Клас небезпечності шкідливої речовини	Засоби індивідуального захисту: тип, марка, ГОСТ	Засоби долікарняної допомоги	Методи контролю вмісту шкідливих речовин у повітрі робочої зони
	1	2	3	4	5	6	7	8
Спирт етиловий (C ₂ H ₅ OH)			1 – Загально-токсичні; 2 – порушення ЦНС, подразнювальний, хімічний опік	1000	IV	Халат, респіратор РПГ-67А, гумові рукавички, робота під витяжною шафою	Промивання шлунку слабким розчином марганцю	Фотоколориметричний газоаналізатор СФГ-М

Так, у лабораторному приміщенні для забезпечення індивідуального захисту передбачені витяжні шафи, робота проводиться за наявності халату.

4.1.2 Виробниче освітлення

Згідно ДБН В.2.5-28-99 робота, що виконувалася у лабораторному приміщенні, належить до розряду IVa за точністю зорових робіт [98].

Залежно від джерела світла виробниче освітлення може бути трьох видів:

- природне – створюється безпосередньо прямим сонячним світлом через світлові прорізи у зовнішніх стінах;
- штучне – здійснюється електричними лампами;
- суміщене – створюється одночасно природним та штучним освітленням.

Штучне освітлення поділяється в залежності від призначення на робоче (забезпечення нормальної роботи), аварійне (норма освітленості повинна складати 5 % від робочого освітлення), евакуаційне, охоронне та чергове.

Штучне освітлення може бути двох систем – загальне та комбіноване (до загального освітлення додається ще й місцеве).

При виконанні в приміщеннях робіт розряду IVa слід застосовувати систему комбінованого штучного освітлення, яке і використовується у лабораторії.

У таблиці 15 наведені санітарні норми параметрів освітлення лабораторії системою комбінованого штучного освітлення та фактичні значення.

Таблиця 15 – Санітарні норми параметрів освітлення

Характеристика зорової роботи	Розряд зорової роботи	Штучне освітлення	
		Освітленість, лк	
		при системі комбінованого освітлення	
		Оптимальне	Фактичне
Середньої точності	IVa	750	750

Фактичне значення комбінованого освітлення становить 750 лк, що відповідає нормам параметрів освітлення для IVa розряду зорової роботи.

Контроль освітлення проводиться за допомогою фотометричного люксметра з періодичністю один раз на рік та після ремонту освітлювальних установок та заміні ламп.

Таким чином, поєднання загального та місцевого освітлення створює комбіновану систему штучного освітлення, яка необхідна для приміщень робіт розряду IVa. Для загального штучного освітлення доцільно використовувати розрядні та світлодіодні джерела світла, які за однакової потужності з тепловими джерелами (світлодіодні лампи) мають більшу світову віддачу та більший термін експлуатації. Для місцевого освітлення, крім розрядних джерел світла, рекомендується використовувати лампи розжарювання, в тому числі галогенні.

Отже, виробниче освітлення лабораторії відповідає вимогам.

4.1.3 Захист від виробничого шуму та вібрацій

Рівні шуму на робочих місцях повинні відповідати ДСН 3.3.6.037-99 [99], а рівні вібрації – ДСН 3.3.6.039-99 [100].

Шум та вібрації створює таке устаткування лабораторії: витяжна шафа, холодильник, центрифуга, термостати, сушильні шафи.

Нормативні рівні звукового шуму згідно ДСН 3.3.6.037-99 подано у таблиці 16.

Таблиця 16 – Нормативні рівні звукового шуму

Вид трудової діяльності	Рівень звуку, дБА
Висококваліфікаційні роботи у лабораторії	60
Приміщення лабораторій з шумовим устаткуванням	75
Виробничі приміщення	80

Фактичне значення рівня звуку в лабораторії становить 46,4 дБА, при увімкненій центрифугі це значення досягає 74 дБА.

Такі значення відповідають вимогам ДСН 3.3.6.037-99, оскільки висококваліфікаційні роботи у лабораторії проводяться, коли центрифуга вимкнена [101].

4.1.4 Електробезпека

Приміщення лабораторії повинні відповідати вимогам електробезпеки при роботі з електроустановками згідно з ГОСТ 12.1.019-79.

Для уникнення електротравматизму забороняється:

- працювати на несправних електричних приладах та установках;
- перенавантажувати мережу;
- переносити та залишати без нагляду увімкнені електроприлади;
- працювати близько до відкритих частин електроустановок, торкатися їх;
- захащувати підходи до електричних пристроїв [102, 103].

Характеристика мережі живлення лабораторії №182 КЕБ ФБТ НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського» наведена у таблиці 17.

Таблиця 17 – Характеристика мережі живлення лабораторії

№ п/п	Показник	Характеристика мережі живлення
1	Кількість фаз	Три
2	Кількість провідників	Чотири
3	Вид струму	Змінний
4	Напруга, В: – Фазна (між фазою та нулем): – Лінійна (між двома фазами):	220 380
5	Частота струму, Гц	50
6	Режим нейтралі (нуля)	Глухозаземлений

4.1.5 Безпека у надзвичайних ситуаціях та безпека проведення експериментальної частини роботи

У процесі роботи у лабораторії можливим є виникнення небезпек, яких, звичайно, краще запобігти. Так, у таблиці 18 наведені ризики та шляхи їх уникнення.

Таблиця 18 – Безпека роботи у лабораторії

№ п/п	Небезпечні моменти, які можуть виникнути під час роботи у лабораторії	Запобігання небезпек, правила безпечної роботи
1	Отримання порізів при використанні пошкодженого посуду.	<ul style="list-style-type: none">– Робота з скляним посудом згідно з правилами НПАОП 73.1-1.06-77.– Використання термостійкого скла при виконанні робіт при високих температурах.
2	Хімічні опіки при потраплянні небезпечних речовин на шкіру.	<ul style="list-style-type: none">– Робота з небезпечними речовинами у виконується при наявності халату та рукавиць.– Забороняється працювати у лабораторії одному (загальне правило безпеки).
3	Термічні опіки при роботі з пальником.	<ul style="list-style-type: none">– Зосередженість при роботі з відкритим вогнем.– Обличчя подалі від зони горіння, волосся зібране.– Халат зі звичайного несинтетичного матеріалу.
4	Робота з умовно-патогенними мікроорганізмами [104].	<ul style="list-style-type: none">– Проводиться дезінфекція робочих поверхонь 70% етиловим спиртом до і після виконання роботи.– Руки після закінчення роботи необхідно вимити водою з милом.

5	Робота з різними видами обладнання: термостати, центрифуга.	<ul style="list-style-type: none"> – Обладнання розміщується лише у горизонтальному положенні. – На одному лабораторному столі рекомендовано розміщувати лише один вид обладнання. – Необхідне заземлення для уникнення ураження електричним струмом. – Для центрифуг необхідним є однакова маса діаметрально розташованих пробірок, відкривати кришку центрифуги можна лише після повної зупинки.
6	Робота з шкідливими речовинами (у НДР – 95% етиловий спирт).	Робота під витяжною шафою.

У процесі виконання експериментальної частини НДР усі вимоги були дотримані.

4.1.6 Атестація робочих місць

У таблиці 19 зображена карта умов праці на робочому місці працівника лабораторії [93].

Карта умов праці на робочому місці

Установа: Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

Дільниця: лабораторія №182 кафедри екологічної біотехнології та біоенергетики, факультет біотехнології і біотехніки.

Професія (посада): інженер лабораторії.

Таблиця 19 – Карта умов праці на робочому місці

№ п/п	Фактори виробничого середовища	Норматив ГДР, ГДК	Фактичне значення	Ступінь шкідливості фактора Х – балів	Тривалість за зміну, Т	Шкідливість фактична, (Хфакт), балів
1	2	3	4	5	6	7
1	Шкідливі речовини, мг/м ³ : – Етанол	1000	Експрес оцінка	1	0,05	0,05
2	Шум, дБА	50-75	46,4-74	1	1	1
3	Мікроклімат у приміщенні:					
	– Температура повітря, °С	21-23	16	1	0,8	1
	– Швидкість руху повітря, м/с	Не більше 0,2	0,1	-	0,8	-
	– Відносна вологість повітря, %	75	68	-	0,8	-
4	Важкість праці:					
	– Статичне навантаження	25	15	-	0,5	-
	– Робоча поза нахил тулуба	25	10	-	0,8	-
	– Переміщення в просторі	50-100	60	-	0,8	-

5	Напруженість праці:					
	– Увага ((% часу зміни)	51-75	70	-	0,8	-
	– Напруженість аналізаторних функцій (зору, слуху)	Середньої точності	Середньої точності	-	0,8	-
	– Монотонність	-	-	-	-	-
	– Змінність	2,3-х змінна з нічним, регульована	1-змінна без нічних, регульована	-	1	-

Примітка: «-» – показники фактичного стану факторів виробничого середовища дорівнюють встановленим нормам або нижчі від показників ГДК, ГДР.

Сума значень факторів виробничого середовища ($\sum X_{\text{факт}}$), балів – $2,05 \approx 2,1$.

Розмір доплати до тарифної ставки за умови праці, % – 8.

Відповідальний за заповнення карти – Кіка Л.С.

Дата заповнення – 20.05.2020.

4.1.7 Висновки за результатами атестації робочих місць

За результатами атестації робочого місця інженера лабораторії №182 КЕБ ФБТ НТТУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського» дана професія є з важкими та шкідливими умовами праці.

Умови праці визнані шкідливими через роботу зі шкідливою речовиною (95% етиловий спирт), не дотримання вимог щодо рівня шуму та показника температури.

Робоче місце підлягає раціоналізації, засоби якої наведені у відповідних підрозділах четвертого розділу.

4.2 Пожежна безпека

Причинами загорання у лабораторії можуть бути невиконання правил експлуатації обладнання, використання несправних електричних приладів, перепади напруги.

Запобігти уникненню пожеж можна шляхом дотримання експлуатаційних вимог обладнання, своєчасних перевірок та обслуговування електричних приладів, встановлення реле контролю напруги.

У таблиці 20 записані дані щодо пожежо- і вибухонебезпечності речовин та матеріалів, наведена класифікація приміщення та визначена його категорія щодо обладнання блискавкозахисту [94, 105, 106].

Таблиця 20 – Показники пожежо- і вибухонебезпечності речовин та матеріалів.

Класифікація виробництва пожежо- і вибухонебезпечності

та влаштування блискавкозахисту

Назва приміщення			1	Назва приміщення
Речовини, що використовуються			2	Речовини, що використовуються
Агрегатний стан речовин в нормальних умовах			3	Агрегатний стан речовин в нормальних умовах
Горючість, займистість			4	Горючість, займистість
Показники пожежо- та вибухонебезпечності			5	Температура спалаху, °C
			6	Температура займання, °C
			7	Температура самозаймання, °C
Межа заpalення			8	% об'ємний
			9	мг/м³
Вибухонебезпечні суміші з повітрям			10	Категорія за ПИВРЭ ОАА.684.053-67 та ПИВЭ
			11	Група за ГОСТ 12.1.011 [106]
Вогнегасні засоби			12	Вогнегасні засоби
Категорія приміщення за ОНТП 24-86 [94]			13	Категорія приміщення за ОНТП 24-86 [94]
Клас приміщення згідно з ПУЕ [94]			14	Клас приміщення згідно з ПУЕ [94]
Категорія об'єкта і тип зони захисту і влаштування блискавкозахисту згідно з СН 305-77 [105]			15	Категорія об'єкта і тип зони захисту і влаштування блискавкозахисту згідно з СН 305-77 [105]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»	Етанол ГОСТ 5964-93	рідкий	легкозай-мистий	13	41	365	3,6-19	50	-	T2	Вогнегасник ОЖ-7	В Пожежонебезпечна	II-II	III Зона Б
	Гума ГОСТ 7338-90	твердий	займиста	220	300 - 360	500 - 540	-	-	-	T1	Вогнегасник ВВ-2			
	Гетінак марка X ГОСТ 2718-74	твердий горючий		120	285	480	-	-	-	T1	Вогнегасник ВВ-2			

Висновки до розділу 4

1. За проведеним аналізом ШНВФ було встановлено, що лабораторія №182 кафедри екобіотехнології та біоенергетики факультету біотехнології і біотехніки відповідає вимогам згідно з чинними нормативними документами за такими критеріями, як: виробниче освітлення, захист від виробничого шуму та вібрацій.

2. Проте повітря робочої зони у холодний та теплий періоди року не задовольняють вимоги. Були встановлені ймовірні причини та надані способи усунення цих невідповідностей вимогам.

3. У ході виконання експериментальної частини дипломної роботи використовувався 95% етиловий спирт, проте його концентрація на робочому місці не перевищує норм стандарту.

4. Надана характеристика мережі живлення лабораторії, описані вимоги щодо безпеки праці під час проведення експерименту, розроблена карта умов праці працівника лабораторії, на основі якої був зроблений висновок про те, що робоче місце підлягає раціоналізації.

5. Було наведено показники щодо пожежо- та вибухонебезпечності речовин, наявних у лабораторії, класифіковано приміщення лабораторії як пожежонебезпечне та визначено його категорію щодо обладнання блискавкозахисту.

ВИСНОВКИ

1. У дипломній роботі на основі літературних джерел було визначено основні джерела забруднення біосфери фармацевтичними речовинами – їх становлять побутові та промислові стічні води. Так, було встановлено, що при виробництві твердих лікарських засобів концентрація АФІ у стічних водах становить 0,5-1 г/дм³ залежно від виробничої ділянки. В Україні є підприємства, що потенційно можуть виробляти сировину для вітчизняних фармацевтичних підприємств, проте на даний момент глобальним виробником сировини та дженериків є КНР.

2. Було визначено, що дослідження впливу антибіотиків проводяться у напрямі виникнення та поширення антибіотикорезистентності, питання впливу АФІ на процеси біологічного очищення вивченні мало.

3. Для дослідження за замовленням ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» був обраний бета-лактамний антибіотик «Цефуроксим САНДОЗ». Через наявність бета-лактамного кільця у структурі бета-лактамазштами збудників інфекції стають стійкими до дії цих антибактеріальних препаратів, що загострює увагу науковців щодо пошуку найбільш ефективного методу очищення стічних вод від АФІ.

4. Ефективність класичних методів очищення стічних вод в процесах інактивації АФІ низька, більшість традиційних методів можуть бути використані після обов'язкової стадії інактивації полютантів, а традиційні окисні (хімічні) методи можуть бути використані для очищення стоків фармацевтичних підприємств. Усе більше увагу дослідників привертають саме вдосконалені окисні процеси для очищення стічних вод, що містять фармацевтичні полютанти. Ефективне очищення стічних вод, що містять антибіотики, можливе при використанні електрохімічного окиснення – ефективність деструкції досягала 99%.

5. Було обрано та описано методи виконання експериментальних досліджень щодо визначення складу та різноманітності біоценозу аеробного

процесу очищення, характеристик активного мулу, вивчення впливу антибіотиків на загальну біологічну активність активного мулу в залежності від двох факторів – тривалості взаємодії антибіотику з активним мулом та концентрації АФІ. Також були надані методики обробки результатів щодо визначення характеристик мулу та здійснення оцінки впливу антибіотика на дегідрогеназну активність мулу.

6. Таким чином, у ході експерименту було використано оптичну мікроскопію для визначення біоценозу активного мулу, седиментаційний метод та спалювання для дослідження характеристик активного мулу, метод калібрувального графіку та спектрофотометрію для визначення дегідрогеназної активності, синтез кристалів формазану.

7. У роботі були визначено склад та різноманітність мікроорганізмів активного мулу. Так, представниками біоценозу є коловертки, віїчасті та хижі інфузорії, раковинні амеби. Дослідження характеристик активного мулу дало такі результати: вміст завислих речовин становить $4,71 \text{ г/дм}^3$, доза активного мулу за об'ємом – $466,2 \text{ см}^3/\text{дм}^3$, муловий індекс – $99,1 \text{ см}^3/\text{г}$. Результати проведених гідробіологічного та гідрохімічних аналізів активного мулу свідчать про хорошу роботу споруд біологічного очищення.

8. Також у ході експерименту було визначено загальну біологічну активність активного мулу як еталонних значень та залежно від тривалості взаємодії антибіотику різних концентрацій з активним мулом. Результати дослідження показали, що при введенні в активний мул цефалоспоринового антибіотику «Цефуроксим САНДОЗ» дегідрогеназна активність активного мулу зростає, а отже, ступінь позитивного впливу антибіотику на дегідрогеназну активність збільшується. Зростання показника загальної біологічної активності мулу можна пояснити тим, що за рахунок введення антибіотику мікроорганізми активного мулу виділяють більшу кількість ферментів, тобто більш ефективно очищують стічну воду від органічних забруднень. Можна зробити висновок, що антибіотик виступає у якості каталізатора процесу біологічного окиснення.

9. Найменший негативний ступінь впливу антибіотику на дегідрогеназну активність активного мулу спостерігаємо при введенні в активний мул

антибіотику концентрацією 10 мг/дм³ та їх взаємодії протягом 3 годин, оскільки при даних параметрах отримали найвищий показник дегідрогеназної активності.

10. У дипломній роботі описані основні вимоги щодо охорони праці та пожежної безпеки у лабораторії. Було встановлено, що лабораторія, у якій проводилася експериментальна частина дипломної роботи (№182 кафедри екобіотехнології та біоенергетики факультету біотехнології і біотехніки), відповідає вимогам згідно з чинними нормативними документами за такими критеріями, як: виробниче освітлення, захист від виробничого шуму та вібрацій.

11. Проте повітря робочої зони у холодний та теплий періоди року не задовольняють вимоги. Для усунення невідповідностей вимогам необхідними є звернення до адміністрації одного із підрозділів КП «Київтеплоенерго» щодо відповідної подачі тепла, встановлення жалюзі для уникнення потрапляння прямих сонячних променів та утеплення приміщення для зменшення тепловтрат у холодний період року та обмеження надходження інтенсивного теплового потоку у теплий період.

12. У ході виконання експериментальної частини дипломної роботи використовувався 95% етиловий спирт, проте його концентрація на робочому місці не перевищувала норм відповідних вимог. Розроблена карта умов праці працівника лабораторії дала змогу зробити висновок про те, що робоче місце підлягає раціоналізації. Було наведено показники щодо пожежо- та вибухонебезпечності речовин, наявних у лабораторії, класифіковано приміщення лабораторії як пожежонебезпечне та визначено його категорію щодо обладнання блискавкозахисту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гилберт Д.Н., Моллеринг С.Р., Элиопулос Д.М., Сэнд А.М. Стэнфордский справочник: антимикробная терапия. – М., ЭКСМО, 2009. – 288 с.
2. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г.Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1056 с.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. – М., 2007.- 464 с.
4. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учебно-методическое пособие / М.К.Кевра и др. – Минск: БГМУ, 2009. – 64 с.
5. Вялов С.С. Противомикробная терапия: алгоритмы выбора: Практическое руководство. – М., 2010.
6. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / В.П.Яковлев., С.В.Яковлев и др. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
7. Фармакология. Д.А. ХАРКЕВИЧ. М., «Медицина», 1980, 416 с., ил.
8. Bushra Riaz and Humera Khatoon., Evaluation of the use of cephalosporin antibiotics in pediatrics. J App Pharm Sci, 2013; 3 (04): 063-066.
9. Устинова М.Н. Окислительная деструкция как способ инактивации экополлютантов фармацевтического происхождения: диссертация канд. хим. наук. Белгород. 2012. 132 с.
10. Khetan S.K., Collins T.J. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to green chemistry // 2007. Chem. Rev. №107, P.2319-2364.
11. Evgenidou E.N., Konstantinou I.K., Lambropoulou D.A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: a review // 2015. Sci. Total Environ. №505, P.905-926.
12. Loraine G.A., Pettigrove M.E. Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in Southern California // 2006. Environ. Sci. Technol. №40, P.687-695.

13. Краснюк И.И., Михайлова Г.В., Чижова Е.Т. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: Учебник для студ. сред.проф. учеб. заведений. М.: Академия; Москва: 2004. 464 с.
14. Moldovan Z., Chira R., Alder A.C. Environmental exposure of pharmaceuticals and musk fragrances in the Somes River before and after upgrading the municipal wastewater treatment plant Cluj-Napoca, Romania // 2009. Environ. Sci. Pollut. Res. №16. P. 46-54.
15. A. Yu-Chen Lin, Tsung-Hsien Yu, Lateef S. K. Removal of pharmaceuticals in secondary wastewater treatment processes in Taiwan // 2009. Journal of Hazardous Materials. №167. P. 1163–1169.
16. Desbiolles, F., Malleret, L., Tiliacos, C., Wong-Wah-Chung, P., & Laffont-Schwob, I. (2018). Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: Is there a risk for the Mediterranean aquatic environment? Science of the Total Environment, 639, 1334-1348. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.04.351.
17. Kofman, V. Y. (2013). New advanced oxidation technologies of water and wastewater treatment (part 2) (foreign publications review). Water Supply and Sanitary Technique, 11, 70-77.
18. Антибиотики при смерти. Бактериальная угроза выходит из-под контроля [Electronic resource]: Журнал "Огонёк" №5 от 08.02.2016, стр. 30. Available at: <https://www.kommersant.ru/doc/2905913>.
19. U.S.-China Economic and Security Review Commission, Chapter 1, Section 3, "China's Health Care Industry, Drug Safety, and Market Access for U.S. Medical Goods and Services," in 2014 Annual Report to Congress, November 2014, 131.
20. U.S.-China Economic and Security Review Commission, Hearing on China's Healthcare Sector, Drug Safety, and the U.S. – China Trade in Medical Products, testimony of Ginger Zhe Jin, April 3, 2014; IBIS World, "Pharmaceutical Manufacturing in China: Market Research Report," September 2018.
21. Sorge um den Antibiotika-Vorrat [Electronic resource]: 18. Februar 2020, Medikamente. Available at: <https://www.sueddeutsche.de/politik/medikamente-sorge-um-den-antibiotika-vorrat-1.4804048>.

22. Новіков В., Сидоров Ю., Швед О. Тенденції розвитку комерційної біотехнології. Вісн. НАН України, 2008; 2: 25–39.

23. Стрельников Л.С., Стрилец О. П., Щербак О. В. и др. Перспективы и пути развития производства биотехнологических лекарственных препаратов в Украине. *Annals of Mechnikov Institute*, 2006; 4: 3–8.

24. Определение в речной воде фармацевтических препаратов. Using liquid chromatography-ion trap mass spectrometry to determine pharmaceutical residues in Taiwanese rivers and wastewaters. – *Chemosphere*. – 2008. – № 6. – С. 863–869.

25. Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик – Москва: Химия, 2001. – 192 с.

26. Potera Carol. Лекарственные препараты в питьевой воде. – *Health Perspect.* – 2000. – № 10. – 446 с.

27. Zupanc M., Kosjek T., Petkovšek M., Dular M., Kompare B., Širok B., Blazeka E., Heath Z. Removal of pharmaceuticals from wastewater by biological processes, hydrodynamic cavitation and UV treatment // *Ultrasonics Sonochemistry*. 2013. №20. P.1104–1112.

28. Romania Z. Moldovan, ChiraR., Alder A. C. Environmental exposure of pharmaceuticals and musk fragrances in the somes river before and after upgrading the municipal wastewater treatment plant Cluj-Napoca // 2009. *Environ. Sci. Pollut. Res.* №16 (1). P. 46–54. 23.

29. N. Jendrzewska; E. Karwowska. The influence of antibiotics on wastewater treatment processes and the development of antibiotic-resistant bacteria // *Water Sci Technol* (2018) 77 (9): 2320–2326. Available at: <https://doi.org/10.2166/wst.2018.153>.

30. Xiang-dong Li, Wen-xiong Wang, Yong-guan Zhu. Correlation of tetracycline and sulfonamide antibiotics with corresponding resistance genes and resistant bacteria in a conventional municipal wastewater treatment plant. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.01.061>.

31. Проблема загрязнения природных водоисточников фармацевтическими препаратами. *Der Kampf gegen PPCP. WWT: Wasserwirt. Wassertechn.* 2004 – N 1–2. – С. 28–29.

32. Benotti M. J., Trenholm R. A., Vanderford B. J., Holady J. C., Stanford B. D., Snyder S. A. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. Drinking Water // 2009. *Environmental Science and Technology*. V.43. №3. P.597–603.

33. Методы и способы очистки воды. Мембранные методы очистки воды [Electronic resource]: производственно-инжиниринговая компания ENCE GmbH (Швейцария). Available at: https://oil-filters.ru/water_cleaning_methods/#biological_water_purification.

34. Prieto-Rodríguez L., Oller I., Klammerth N., Agüera A., Rodríguez E.M., Malato S. Application of solar AOPs and ozonation for elimination of micropollutants in municipal wastewater treatment plant effluents// 2013. *Water research*. №47. P.15211528.

35. Oller I., Malato S., Sánchez-Pérez J.A. Combination of Advanced Oxidation Processes and biological treatments for wastewater decontamination—A review // 2011. *Science of the total environment*. №409. P. 4141-4166.

36. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I // 2009. *Chemosphere*. №75. P. 417-434.

37. Belkheiri D., Fourcade F., Geneste F., Floner D., Aït-Amar H., Amrane A. Feasibility of an electrochemical pre-treatment prior to a biological treatment for tetracycline removal // 2011. *Separation and purification technology*. №83(1). P. 151156.

38. Камруков А.С., Козлов Н.П., Новиков Д.О. Новая технологическая схема очистки сточных вод с высокой концентрацией органических загрязнителей // 2013. *Безопасность в техносфере*. Т.2. №5 (44). С. 35-41.

39. Стрикаленко Т. В. Некоторые проблемы токсикологии сточных вод. IV Международный конгресс по управлению отходами (Москва, 31 мая-3 июня, 2005): сборник докладов. М.: СИБИКО Инт., 2005. С. 647–648.

40. Adams C., Wang Y., Loftin K., Meyer M. Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes // *Journal of Environmental Engineering*. 2002. V.128. P.253–260.
41. Ternes T.A., Meisenheimer M., Mcdowell D., Sacher F., Brauch H.-J., Haist– Gulde B., Preuss G., Wilme U., Zulei–Seibert N. Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment // *Environmental Science and Technology*. 2002. V.36. №17. P.3855–3863.
42. Liu R., Wilding A., Whibberd A., Zhou J.L. Partition of endocrine–disrupting chemicals between colloids and dissolved phase as determined by cross–flow ultrafiltration // 2005. *Environmental Science and Technology*. V.39. P.2753–2761.
43. Urase T., Kagawa C., Kikuta T. Factors affecting removal of pharmaceutical substances and estrogens in membrane separation bioreactors // 2005. *Desalination*. №178. P. 107–113.
44. Bellona C., Oelker G., Luna J., Filteau G., Amy G., Drewes J.E. Comparing nanofiltration and reverse osmosis for drinking water augmentation // 2008. *Journal American Water Works Association*. V.100. №9. P.102–116.
45. Zhou Q., Li Z., Shuang C., Li A., Zhang M., Wang M. Efficient removal of tetracycline by reusable magnetic microspheres with a high surface area // 2012. *Chemical engineering journal*. №210. P. 350–356.
46. Liu Q.-S., Zheng T., Wang P., Jiang J.-P., Li N. Adsorption isotherm, kinetic and mechanism studies of some substituted phenols on activated carbon fibers // 2010. *Chemical engineering journal*. №157. P. 348–356.
47. Rahardjo A. K., Susanto M. J. J., Kurniawan A., Indraswati N., Ismadji S. Modified Ponorogo bentonite for the removal of ampicillin from wastewater // 2011. *Journal of hazardous materials*. №190. P. 1001–1008.
48. Deegan A.M. Shaik B., Nolan K., Urell K. Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies // 2011. *International Journal of Environmental Science and Technology*. №8 (3) P. 649–666.
49. Elucidation of the naproxen sodium adsorption onto activated carbon prepared from waste apricot: Kinetic, equilibrium and thermodynamic characterization.

50. Veriansyah B., Kim J.D. Supercritical water oxidation for the destruction of toxic organic wastewaters: A review // 2007. Journal of environmental science. №19. P. 513-522.
51. Moro T. R., Henrique F. R., Malucelli L. C., Ribas de Oliveira C. M, Filho M. A. C., Carvalho de Vasconcelos E. Adsorption of pharmaceuticals in water through lignocellulosic fibers synergism // 2017. №171. P. 57-65.
52. Collado S., Quero D., Laca A., Diaz M. Efficiency and sensitivity of the wet oxidation / biological steps in coupled pharmaceutical wastewater treatment // 2013. Chemical engineering journal. №234. P. 484-490.
53. Thomason T. B., Modell M. Supercritical water destruction of aqueous wastes. 1984. Journal of Hazardous Waste, №1(4). P. 453–467.
54. Tijani J.O., Fatoba O.O., Madzivire G., Petrik L.F. A review of combined Advanced Oxidation Technologies for the removal of organic pollutants from water // 2014. Water air soil pollut. №225 (2102). P. 1-30.
55. Zazo J.A., Casas J.A., Mohedano A.F., Gilarranz M.A., Rodriguez J.J. Chemical pathway and kinetics of phenol oxidation by Fenton`s reagent // 2005. Environmental Science and Technology. № 39. P. 9295–9320.
56. Strlic M., Radovic T., Kolar J., Pihlar B. Anti- and prooxidative properties of gallic acid in Fenton-type systems // 2002. Food Chem. № 50. P. 6313–6317. 68. Rodriguez J., Parra C., Contreras D., Freer J., Baesa J., Dihydroxybenzenes: drive Fenton reactions // 2001. Water Sci. Technol. №44. P. 251–256.
57. Zanta C. L. P. S., Friedrivh L. C., Machulek Jr. A., Higa K. M., Quina F.H. Surfactant degradation by a catechol-driven Fenron reaction // 2010. Journal of Hazardous Materials. №178. P. 258-263.
58. Chen F., Ma W.H., He J.J., Zhao J.C. Fenton degradation of malachite green catalyzed by aromatic additives // 2002. J. Phys. Chem. A. №106. P. 9485–9490.
59. Ben W., Qiang Z., Pan X., Chen M Removal of veterinary antibiotics from sequencing batch reactor (SBR) pre-treated swine wastewater by Fenton`s reagent // 2009. Water Research. №43. P. 4392–4402.

60. Sirés I., Brillas E. Remediation of water pollution caused by pharmaceutical residues based on electrochemical separation and degradation technologies: a review // 2012. Environ. Int. №40. P. 212-229.
61. Brillas E., Martínez-Huitle C.A. Decontamination of wastewaters containing synthetic organic dyes by electrochemical methods: An updated review // 2015. Appl. Catal. B: Environ. №166-167. P. 603-643.
62. Boye B., Dieng M.M., Brillas E. Electrochemical degradation of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in aqueous medium by peroxy-coagulation. Effect of pH and UV light // 2003. Electrochim. Acta. №48. P. 781-790.
63. Sun Y., Pignatello J.J. Photochemical reactions involved in the total mineralization of 2,4-D by iron(3+) / hydrogen peroxide / UV // 1993. Environ.Sci. Technol. №27. P. 304-310.
64. Wang A., Qu J., Liu H., Ru J. Mineralization of an azo dye Acid Red 14 by photoelectro-Fenton process using an activated carbon fiber cathode // 2008. Appl. Catal. B: Environ. №84. P. 393-399.
65. Garza-Campos B., Brillas E., Hernandez-Ramirez A., El-Ghenymy A., Guzman-Mar J.L., Ruiz-Ruiz E.J. Salicylic acid degradation by advanced oxidation processes. Coupling of solar photoelectro-Fenton and solar heterogeneous photocatalysis // 2016. Journal of hazardous materials. №319. P. 34-42.
66. Dirany A., Sirés I., Oturan N., Oturan M. A. Electrochemical abatement of the antibiotic sulfamethoxazole from water // 2010. Chemosphere. №81. P. 594-602.
67. Dirany A., Sirés I., Oturan N., Özcan A., Oturan M. A. Electrochemical Treatment of the Antibiotic Sulfachloropyridazine: Kinetics, Reaction Pathways, and Toxicity Evolution // 2012. Environmental science and technology. №46 (7). P. 4074-4082.
68. Brinzila C.I., Pacheco M.J., Ciriaco L., Ciobanu R.C., Lopes A. Electrodegradation of tetracycline on BDD anode // 2012. Chemical engineering journal. №209. P. 54-61.
69. Yahiaoui I., Aissani-Benissad F., Fourcade F., Amrane A. Removal of tetracycline hydrochloride from water based on direct anodic oxidation (Pb/PbO₂

electrode) coupled to activated sludge culture // 2013. Chemical engineering journal. №221. P. 418-425.

70. Kang J., Zhan W., Li D., Wang X., Song J., Liu D. Integrated catalytic wet air oxidation and biological treatment of wastewater from Vitamin B6 production // 2011. Physics and Chemistry of the Earth. Parts A/B/C. №36. P.455-458.

71. Boock L.T. A quantitative analysis of reactions in supercritical water: experimental kinetics and mechanistic modeling // 1996. Ph.D. Dissertation. The University of Delaware.

72. Li L., Chen P., Gloyna E. F. Generalized kinetic model for wet oxidation of organic compounds // 1991. American Institute of Chemical Engineers Journal. №37 (11). P.1687–1697.

73. Kim K.-H., Ihm S.-K Heterogeneous catalytic wet air oxidation of refractory organic pollutants in industrial wastewaters: A review // 2011. Journal of Hazardous Materials. №186. P.16-34.

74. Collado S., Quero D., Laca A., Diaz M. Efficiency and sensitivity of the wet oxidation/biological steps in coupled pharmaceutical wastewater treatment // 2013. Chemical Engineering Journal. №234. P. 484-490.

75. Галкин А.А., Лунин В. В. Вода в суб- и сверхкритическом состояниях – универсальная среда для осуществления химических реакций // 2005. Успехи в химии. №74 (1). С.24-40.

76. Goto M., Nada T., Ogata A., Kodama A., Hirose T. Supercritical water oxidation for the destruction of municipal excess sludge and alcohol distillery wastewater of molasses // 1998. The journal of supercritical fluids. №13. P. 277–282.

77. Kritzer P., Dinjus E. An assessment of supercritical water oxidation (SCWO): Existing problems, possible solutions and new reactor concepts // 2001. Chem. Eng. J. №83 (3). P. 207–214.

78. Benjume J.M., Sánchez-Oneto J., Portela J.R., Jiménez-Espadafor F.J., Martínez de la Ossa E.J. Simulation of supercritical water oxidation reactor in transitory state: Application to time-dependent processes // 2016. The journal of supercritical fluids. №117. P. 219–229.

79. Huddle T., Al-Atta A., Moran S., Lester E. Pseudo fluid modelling used in the design of continuous flow supercritical water oxidation reactors with improved corrosion resistance // 2017. J. Supercrit. Fluids. №120 (2). P. 355–365.

80. Stavbar S., KnezHrncic M., Premzl K., Kolar M., Turk S. S. Sub- and supercritical water oxidation of waste water containing amoxicillin and ciprofloxacin // 2017. The journal of supercritical fluids. №128. P. 73-78.

81. ФР 1.31.2008 Гидрохимические методы контроля. Комплект методик по гидрохимическому контролю активного ила / ООО АКВАРОС. – М., 2008. – 60 с.

82. ПНД Ф СБ 14.1.92-96 Методы санитарно-биологического контроля. Методическое руководство по гидробиологическому контролю нитчатых микроорганизмов активного ила / Государственный комитет РФ по охране окружающей среды. – М., 1996. – 40с.

83. Атлас "Фауна аэротенков" / под ред. Л.А. Кутиковой. – Л.: Наука, 1984. – 264 с.

84. Яковлев, С. В. Биохимические процессы в очистке сточных вод / С. В. Яковлев, Т. А. Карюкин. – М.: Стройиздат, 1980. – 135 с.

85. Сироткин, А.С. Агрегация микроорганизмов: флоккулы, биопленки, микробные гранулы/ А.С. Сироткин, Г.И. Шагинурова, К.Г. Ипполитов. – Казань: ФЭН, 2006. – 176 с.

86. Илялетдинов, А. Н. Микробиология и биотехнология промышленных сточных вод / А. Н. Илялетдинов, Р.М. Алиева.– Алма-Ата: Гылым, 1990. – 224 с.

87. Куликов Н. И. Теоретические основы очистки воды : учеб. пособие / Н. И. Куликов, А. Я. Найманов, Н. П. Омельченко, В. Н. Чернышев. – Донецк : Ноулидж, 2009. – 299 с.

88. Запольський А. К. Фізико-хімічні основи технології очищення стічних вод: Підруч. / А. К.Запольський, Н. А. Мішкова-Клименко, І. М. Астрелін та ін. – К. : Лібра, 2000. – 552 с.

89. Роговская Ц. И., Костина Л. М. Рекомендации по методам производства анализов на сооружениях биохимической очистки промышленных сточных вод. М., Стройиздат, 1970.

90. Биохимическая очистка сточных вод органических производств. М., «Химия», 1975. Поруцкий Г. В.

91. Кіка Л.С. Визначення активності дегідрогеназ активного мулу залежно від тривалості взаємодії з цефалоспорином / Л.С. Кіка // Матеріали X XI Міжнародної науково-практичної конференції «Екологія. Людина. Суспільство» (21-22 травня 2020 р., м. Київ) / Укладач Д. Е. Бенатов. – К.: НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського», 2020. – 37 с.

92. Кіка Л.С. Вплив антибіотиків на активність активного мулу при біологічному очищенні міських стічних вод / Л.С. Кіка // «Біотехнологія XXI століття»: матеріали XIV Всеукраїнської науковопрактичної конференції (Київ, 20 травня 2020) [Текст] / Міністерство освіти і науки України, КПІ ім. Ігоря Сікорського, Національна академія наук України, Інститут клітинної біології та генетичної інженерії – Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, вид-во «Політехніка», 2020. – 148 с.

93. Метод, вказівки до викон. розділу «Охорона праці» в дипломних проектах і роботах бакалаврів / Уклад.: Н.А. Праховнік, Ю.О. Полукаров, Л.О. Мітюк - К.: НТУУ «КПІ», 2017. – 31 с.

94. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень – ДСН 3.3.6.042-99 – [Чинний від 01.12.1999]. – Держспоживстандарт України, 1999.

95. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. – ГОСТ 12.1.005-88 – [Чинний від 01.01.1988]. – М.: Мир, 1998.

96. Захаров Л.Н. Техника безопасности в химической лаборатории / Л.Н. Захаров. – Л.: Химия, 1985. – 184с.

97. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности. Т.3./ Н.В. Лазарев, Э.Н. Левина. – Л.: Химия, 1976. – 624с.

98. Природне і штучне освітлення – ДБН В.2.5-28-2006 – [Чинний від 01.10.2006]. – Держспоживстандарт України, 2006.

99. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку ДСН 3.3.6.037-99 – [Чинний від 01.12.1999]. – МОЗУ. – 1999.

100. Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації ДСН 3.3.6.039-99 – [Чинний від 01.12.1999]. – МОЗУ. – 1999.

101. Санитарные нормы ультрафиолетового излучения в производственных помещениях СН 4557-88 – [Чинний від 23.02.1998]. – Москва. – 1998.

102. Ткачук К.Н. Охорона праці. Підручник / К.Н. Ткачук, М.О. Халімовський та ін. – К.: Основа, 2003. – 472 с.

103. Сабарно Р.В. Электробезопасность на промышленных предприятиях/ Р.В. Сабарно, А.Г. Степанов. – К.: Техника, 1985. – 288 с.

104. Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. – СП 1.3.2322-08. – [Чинний від 01.05.2008]. – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2008.

105. Инструкция по проектированию и устройству молниезащиты зданий и сооружений СН 305-707 – [Чинний від 01.01.1978]. – М.: Стройиздат, 1978.

106. Смеси взрывоопасные. Классификация и методы испытаний. – ГОСТ 12.1.011-78 (СТ СЭВ 2775-80) – [Чинний від 01.07.1979]. – Москва. – 1979.